

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 472**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 239/94** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07K 5/083** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2011 PCT/KR2011/006458**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO2012030160**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11822135 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2611797**

54 Título: **Derivados de quinolina o quinazolina con actividad inductora de apoptosis sobre células**

30 Prioridad:

**31.08.2010 KR 20100084731**

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

**17.05.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BAE, IN HWAN;  
BYUN, EUN YOUNG;  
JU, HAE KYOUNG;  
SONG, JI YOUNG;  
JUNG, SEUNG HYUN;  
JUN, SEUNG AH;  
KIM, HO SEOK;  
JUNG, YOUNG HEE;  
SHIM, MI YON;  
AHN, YOUNG GIL y  
KIM, MAENG SUP**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 612 472 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina o quinazolina con actividad inductora de apoptosis sobre células

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un novedoso derivado de quinolina o quinazolina que es efectivo en la prevención o tratamiento de un cáncer, inflamación, enfermedades autoinmunes o desórdenes neurodegenerativos, que son inducidos por la sobreexpresión del inhibidor de proteínas de apoptosis (IAPs); y una composición farmacéutica que comprende los mismos.

## FUNDAMENTO DE LA INVENCION

15 La apoptosis o muerte celular programada juega un papel importante en la homeostasis de los organismos multicelulares. Esta apoptosis mantiene los organismos regulando el crecimiento y muerte celulares, pero, si es inhibida por algunos factores, puede dar como resultado diversidad patológica incluyendo cánceres, enfermedades autoinmunes, desórdenes neurodegenerativos y otros [véase Thompson, C. B. *Science*, 267, 1456-1462 (1995); Hanahan, D. & Weinberg, R. A., *Cell*, 100, 57-70 (2000)].

20 En las etapas de desarrollo de tumor, tal paso regulatorio de apoptosis permite que IAPs (inhibidor de proteínas de apoptosis) se acumule dentro de las células a través de la sobreexpresión, para inhibir la muerte celular programada de células mutantes de cáncer que soportan una etapa apoptótica, lo cual conduce a la inhibición del mecanismo apoptótico natural en los procesos de desarrollo, crecimiento y metástasis de células de cáncer, mediante diferentes señales de apoptosis (por ejemplo estímulos tales como daño de ADN, agentes químicos ultravioleta) [véase George L. M., *Biochemistry*, 41, 7344-7349, (2002) ; Yigong Shi, *Nature Rev. Mol. Cell. Bio.*, 5, 897-907, (2004)].

IAPs se une a e incapacita las caspasas, una clase de cisteína proteasas involucrada en la muerte celular programada. Las caspasas se unen al dominio BIR (repetición de baculovirus IAP) de IAPs, un motivo que se une a zinc, de aproximadamente 70 aminoácidos. XIAP (IAP codificado de cromosoma X humano), cIAP1 (IAP1 celular) y cIAP2 (IAP2 celular) consisten cada uno en tres tándems de dominios adjuntos de BIR en el extremo N, y otros IAPs de mamíferos tienen un dominio BIR. XIAP es el inhibidor de caspasa más efectivo entre la clase de IAPs, el cual se une tanto a caspasa-9 (la caspasa iniciadora) como a caspasa 3/7 (la caspasa efectora), respectivamente. Incluso aunque los papeles de cIAP1 y 2 en la muerte celular programada son aún desconocidos, ambos se unen a complejos de señal de receptor 1 de TNF.

35 Smac/DIABLO (el segundo activador mitocondrial de caspasa /proteína que se une directamente a IAP, con bajo pI), un polipéptido liberado de la mitocondria durante la liberación de señal apoptótica, regula las actividades de IAPs uniéndose a los mismos sitios a los cuales se une IAPs. Adicionalmente, en muchas células de tumor se han hallado la amplificación de gen de IAPs y la sobreexpresión de IAPs.

40 Por las anteriores razones, se ha pensado que la resistencia de las células de tumor a la apoptosis es un mecanismo importante en la progresión de tumor, y de acuerdo con ello, se ha sugerido que la explotación de la diferencia entre los mecanismos en las células de tumor y los de las células normales, puede ser una estrategia terapéutica efectiva contra el cáncer. Además, tales fármacos tienen que actuar selectivamente sobre células de cáncer, sin ejercer influencia adversa sobre células normales.

Tales fármacos han sido investigados por diferentes fabricantes farmacéuticos internacionales, como se divulgó en los documentos WO2008/073305A1, WO2008/073306A1, WO2008/016893A2, WO2006/107963A1, WO2006/113376A1 y WO2005/097791 de Novartis, WO2009/089502A1 y WO2008/079735A1 de Genetech, WO2007/131366A1 de Aegera, WO2008/014252A de TetraLogic, y otros.

55 Como en los métodos de inhibición de IAPs, los estudios sobre Smac/DIABLO, un mimético estructural de proteína inhibidora natural de IAP, están actualmente en progreso. Como resultado, se ha encontrado que la secuencia clave de alanina-valina-prolineisoleucina (Ala-Val-Pro-Ile, AVPI) es una proteína esencial para unirse con IAPs [véase Yigong Shi, *Nature structural biology*, 8, 394-401, (2001)]. Esta secuencia clave (AVPI o AVPF) muestra actividad farmacológica de 120-500 nM en un ensayo in vitro, pero falló en superar su baja permeabilidad celular.

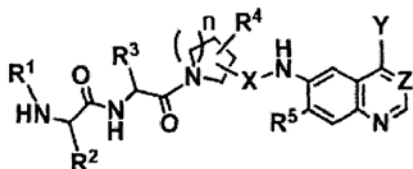
60 Ha habido esfuerzos para investigar compuestos que tienen propiedades AVPI, de una secuencia inhibidora natural de IAP que tiene buena permeabilidad celular, y para evaluar las actividades de los compuestos sobre cáncer, inflamación, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos. Como resultado, se ha identificado de manera exitosa un derivado novedoso de quinolina o quinazolina que tiene excelente eficacia selectiva sobre IAPs.

## RESUMEN DE LA INVENCION

65 Por ello, es un objetivo de la presente invención suministrar un compuesto novedoso y una composición farmacéutica que comprende el compuesto, que inhiba de manera selectiva y efectiva el crecimiento de células de

cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos causados por la inhibición de apoptosis, mientras tiene minimizados los efectos secundarios adversos.

- 5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se suministra un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un derivado de quinolina o quinazolina, de la fórmula (I), y una sal, un isómero, un hidrato y un solvato del mismo, farmacéuticamente aceptables:



(I)

- 10 en la que,  
 Z es CH o N;  
 X es C(=O);  
 Y es hidrógeno, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, o -NR<sup>6</sup>C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
 n es un entero que varía de 0 a 3;
- 15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcanilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, o alquinoilo C<sub>2-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, o alquinilo C<sub>3-6</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo C<sub>5-10</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heteroarilo C<sub>5-10</sub> o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, en el cual m es un
- 20 entero que varía de 0 a 3;  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>ℓ</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>ℓ</sub>-heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>ℓ</sub>-arilo C<sub>5-10</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>ℓ</sub>-heteroarilo C<sub>5-10</sub>, en el cual ℓ es un entero que varía entre 0 y 3; en el cual:  
 dichos R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están opcionalmente unidos juntos para formar una estructura de anillo; y
- 25 dicho R<sup>7</sup> está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)OR<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>8</sup>C(=O)R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>12</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(=O)R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-arilo C<sub>5-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-heteroarilo C<sub>5-10</sub>, en el cual p es un entero que varía de 0 a 3; en el cual:
- 30 dichos R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente halógeno, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-alquenoilo C<sub>2-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-alquinoilo C<sub>2-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-arilo C<sub>5-10</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-heteroarilo C<sub>5-10</sub>, en los cuales q es un entero que varía de 0 a 3; y  
 dichos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están unidos juntos opcionalmente para formar una estructura de anillo.

- 35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica para prevenir o tratar un cáncer, inflamación, una enfermedad autoinmune o un desorden neurodegenerativo, que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con un aspecto todavía adicional de la presente invención, se suministra una biblioteca de compuestos que comprende dos o más de dichos compuestos.

45 Descripción detallada de la invención

El término "halógeno" como se usa aquí se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, a menos que se indique de otro modo.

50 El término "alquilo" como se usa aquí, se refiere a residuos de hidrocarburo, rectos, cíclicos o ramificados, a menos que se indique de otro modo.

El término "cicloalquilo" como se usa aquí, se refiere a alquilos cíclicos incluyendo ciclopropilo, y otros, a menos que se indique de otro modo.

55 El término "arilo" como se usa aquí, se refiere a grupos aromáticos incluyendo fenilo, naftilo, y otros, a menos que se indique de otro modo.

El término "heterocicloalquilo" como se usa aquí, se refiere a alquilos cíclicos incluyendo alquilos monocíclicos, alquilos bicíclicos, y otros que contienen heteroátomos seleccionados de O, N y S, a menos que se indique de otro modo. Ejemplos de monoheterocicloalquilo incluyen piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo y grupos similares a ellos, pero sin limitarse a ellos.

El término 'heteroarilo' como se usa aquí, se refiere a grupos aromáticos incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos y otros, que contienen heteroátomos seleccionados de O, N y S, a menos que se indique de otro modo. Ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen tiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, isooxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y grupos similares a ellos, pero sin limitarse a ellos. Ejemplos de heteroarilos bicíclicos incluyen indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, furinilo, fupiridinilo y grupos similares a ellos, pero sin limitarse a ellos.

El compuesto de la presente invención puede formar también una sal farmacéuticamente aceptable. Tal sal puede ser una sal de adición ácida no tóxica, farmacéuticamente aceptable, que contiene anión, pero sin limitarse a ella. Por ejemplo, la sal puede incluir sales de adición ácida formadas por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y otros; ácidos orgánicos carbónicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, y otros; y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalensulfónico, y otros. Entre ellas, se prefieren las sales de adición ácida formadas por ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o hidrácidos de halógenos, y otras.

Entretanto, el compuesto de la presente invención puede tener un centro de carbono asimétrico, y así puede estar presente en la forma de isómero R o S, compuestos racémicos, mezcla de diastereoisómeros, o diastereoisómero individual, tal como isómeros completos y mezclas, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Adicionalmente, dentro del alcance de la presente invención se incluyen los solvatos e hidratos del compuesto de la fórmula (I).

En los derivados de quinolina o quinazolina de la fórmula (I) de la presente invención, preferiblemente, Z es CH o N; X es C(=O) o CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o acroilo; R<sup>2</sup> es metilo; R<sup>3</sup> es t-butilo, ciclohexilo o propaziloxietilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno o bencloxi; R<sup>5</sup> es hidrógeno, metoxi, metoxietil o 3-tetrahydrofuraniloxilo; n es un entero que varía de 0 a 2; y es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, amina, 4-bromo-2-fluoroanilina, 3-cloro-2-fluoroanilina, 3,4-dicloro-2-fluoroanilina, 5-clorobenzo-[1,3]dioxol-4-amina, 2,4-difluoro-3-cloroanilina, 4-cloro-3-fluoroaminobenceno, fenilmetilamino, 2-cloro-N1-p-toluilbenceno-1,4-diamina, 2-cloroanilina, 4-metoxianilina, metilamina, piperidina, 2-metilanelina, 2,4-difluoroanilina, 2-metoxianilina, N-metilanelina, 2-amino naftaleno, 2-amino piridina, (S)- $\alpha$ -metilbencilamina, 2,4-difluorobencilamina, 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina, ciclohexilamina, 4-bifenilamina, 4-fenoxianilina, 2,3-difluoroanilina, dimetilamina, 2-trifluorometilanelina, 1-fenilurea, 2-nitriloanilina, 3,4-dicloro-2-fluoro-N-metilanelina, 2-morfolinanelina, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 2,3-dihidro-1H-indeno-5-amina, 5-aminoquinolina, 6-aminoquinolina, 8-aminoquinolina, 1H-indazol-5-amina, 1-aminonaftaleno, acetamida, 4-fluoroanilina, 4-cloroanilina, 3-etilanelina, 3-cloroanilina, 3-metoxianilina, 2,4-dicloroanilina, 2,6-difluoroanilina, 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina, 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina, benzamida, 4-dimetilaminoanilina, 4-dietilaminoanilina, 4-(pirrolidin-1-il)anilina, 4-(piperidin-1-il)anilina, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina, 3-fluoro-4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)anilina, N-(4-aminofenil)acetamida, 4-aminopiridina, 4-amino-N-metilbenzamida, N-(4-aminofenil)benzamida, N-(3-amino-4-clorofenil)acetamida, 1-(2-fluorofenil)urea, 2,3-dicloroanilina, 2-bromo-4-fluoroanilina, 2-cloropiridin-3-amina, 2-cloro-N1,N1-dietilbenceno-1,4-diamina, 2-feniletanamina, 3,5-dicloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina, 3-cloro-4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(4-propilpiperazin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina, 3-cloro-4-(piperidin-1-il)anilina, 3-cloro-4-morfolinoanilina, 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 4-((1H-imidazol-1-il)metil)anilina, 4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)anilina, 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)anilina, 4-(1-metilpiperidin-3-il)anilina, 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina, 4-(1H-imidazol-1-il)anilina, 4-(2-propin-1-iloxi)anilina, 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)anilina, 4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina, 4-(4-metilpiperidin-1-il)ciclohexanamina, 4-(piperidin-1-ilmetil)anilina, 4-morfolinoanilina, 4-bromo-2-cloroanilina, 4-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina, 5-aminoindolin-2-ona, 6-(prop-2-in-1-iloxi)piridin-3-amina, 6-cloropiridin-3-amina, 7-amino-2-metil-4H-cromeno-4-ona, ciclohexilmetanamina, 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y N-(4-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina). adicionalmente, la sal farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un clorhidrato.

Los ejemplos de derivados preferidos de quinolina o quinazolina de la presente invención son como sigue. Adicionalmente a los derivados, pueden usarse una sal, un isómero, un hidrato o un solvato de ellos, farmacéuticamente aceptables.

1) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;

2) (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;

- 3) (S)-N-(4-(5-clorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil 2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 4) (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 5) 5) (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 6) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 7) (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 10) 8) (S)-N-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 9) (S)-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 15) 10) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 11) (S)-N-(4-fenilamino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 12) (S)-1-((S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 20) 13) (S)-1-((S)-2-((S)-2-acrilamidopropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 14) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 25) 15) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 16) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 17) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 30) 18) (S)-N-(4-bencilamino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 19) (S)-N-(4-(3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 35) 20) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidina-2-carboxamida;
- 21) (S)-N-(4-(2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 22) (S)-N-(4-(2-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 40) 23) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 24) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piperidin-1-il)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 45) 25) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidina-2-carboxamida;
- 26) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)piperidin-3-carboxamida;
- 27) (S)-N-(4-(o-toluidin)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 50) 28) (S)-N-(4-(2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 29) (S)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 55) 30) (S)-N-(4-(2-metoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 31) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metil(fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 60) 32) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(naftalen-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 33) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 34) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((S)-1-fenilmetilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 65) 35) (S)-N-(4-(2,4-difluorobencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;

- 36) (S)-N-(4-amino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 37) (S)-N-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 5 38) (S)-N-(4-(ciclohexilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 39) (S)-N-(4-(bifenil-4-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 40) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 10 41) (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 42) (S)-N-(4-(2,3-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 15 43) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 45) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((2S,3R)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)-3-(prop-2-iniloxi)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 46) (2S,4R)-4-(benciloxi)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 20 47) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(2-morfolinofenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 48) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 25 49) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-metoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 50) (S)-N-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 51) (S)-N-(4-(5-clorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 30 52) (S)-N-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 53) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-6-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 35 54) (S)-N-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 55) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 56) (S)-N-(4-(4-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 40 57) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(3-metoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 58) (S)-N-(4-(2,4-diclorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 45 59) (S)-N-(4-(2,6-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 60) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 61) (S)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 50 62) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-3-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 63) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-5-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 55 64) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-dimetilamino)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 65) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 66) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(piperidin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 60 67) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 68) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-dietilamino)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 65 69) (S)-N-(4-(4-acetamidofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;

- 70) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 71) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 5 72) (S)-N-(4-((1,1-dioxide-4-tiomorfolinil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 73) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 74) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 10 75) (S)-N-(4-(5-acetamino-2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 76) (S)-N-(4-(4-benzamidofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 15 77) (S)-N-(4-(ciclohexilmetil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 78) (S)-N-(4-((2-cloropiridin-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 79) (S)-N-(4-((6-cloropiridin-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 20 80) (S)-N-(4-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 81) (S)-N-(4-((2,3-diclorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 25 82) (S)-N-(4-((2-bromo-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 83) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 84) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((6-(prop-2-in-1-iloxi)piridin-3-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 30 85) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-((3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 86) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 35 87) (S)-N-(4-((4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 88) (S)-N-(4-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 89) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(3-(2-fluorofenil)ureido)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 40 90) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 91) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(2-propin-1-iloxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 45 92) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 93) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 94) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-oxoindolin-5-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 50 95) (S)-N-(4-((3-cloro-4-morfolinofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 96) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 55 97) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 98) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 99) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(diethylamino)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 60 100) (S)-N-(4-((4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 101) (S)-N-(4-((3,5-dicloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 65 102) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;

- 103) (S)-N-(4-((4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 104) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 5 105) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 106) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 107) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 108) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 109) (2S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilarnino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 15 110) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 111) (S)-N-(4-((4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 112) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida; y
- 20 113) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida.

25 La síntesis de los análogos de péptidos de la biblioteca de la presente invención, puede ser llevada a cabo usando el esquema general de reacción para preparar una biblioteca de miméticos estructurales de Smac/DIABLO como se muestra en el esquema de reacción 1, y el análisis de masa puede ser ejecutado usando MicroMass ZQ™ (Waters).

30 La composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, los derivados, sales, isómeros, hidratos o solvatos preparados por tales métodos puede ser usada para la prevención y tratamiento de cáncer, inflamación, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos causados por sobreexpresión de IAPs.

35 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser formulada de acuerdo con métodos convencionales, y puede ser preparada en la forma de formulaciones orales, tales como comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, jarabes, emulsiones, microemulsiones y otros, o formulaciones parentales tales como administración intramuscular, intravenosa, o subcutánea.

40 Para formulaciones orales, pueden usarse vehículos tales como celulosa, silicato de calcio, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de calcio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsificantes, diluyentes y otros. Para formulaciones inyectables, pueden usarse vehículos tales como agua, solución salina, solución de glucosa, análogos de solución de glucosa, alcoholes, glicoles, éteres (por ejemplo polietilenglicol 400), aceites, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsificantes y otros.

45 También se describe un método para prevenir o tratar un cáncer, inflamación, una enfermedad autoinmune o un desorden neurodegenerativo en un sujeto, el cual comprende la administración del compuesto de la presente invención, al sujeto que lo necesita.

50 Una dosificación diaria propuesta del compuesto de la invención, para administración a un humano (de un peso corporal de aproximadamente 70 kg) puede estar en un intervalo de 1 mg/día a 2,000 mg/día. El compuesto de la invención puede ser administrado en una dosificación individual o en dosificaciones divididas por día. Se entiende que la dosificación diaria debería ser determinada a la luz de diferentes factores relevantes, incluyendo la condición, edad, peso corporal y sexo del sujeto que va a ser tratado, ruta de administración y severidad de la enfermedad; y, por ello, la dosificación sugerida anteriormente no debería ser interpretada de ninguna manera como limitante del alcance de la presente invención.

55 Se usan las siguientes abreviaturas en los métodos de preparación y ejemplos a continuación:

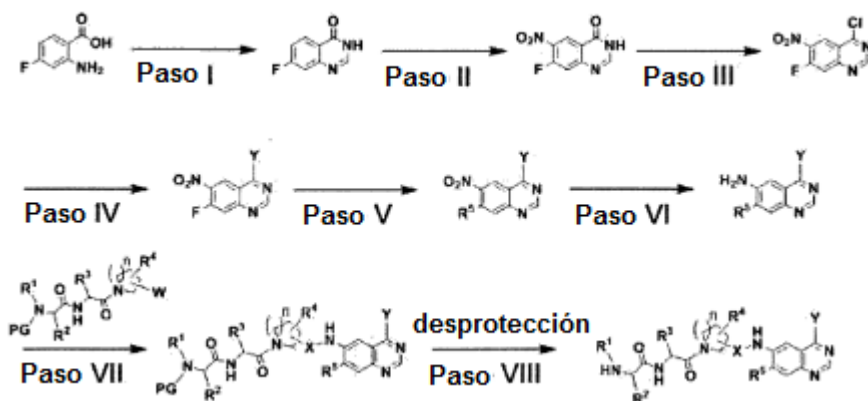
Boc- : tert-butoxicarbonil Cbz- : 2-benciloxicarbonilamino  
 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina DMAP: N,N-dimetilaminopiridina  
 60 DMF : N,N-dimetil formamida DMSO : dimetil sulfóxido  
 EA : etil acetato  
 EDCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida  
 Fmoc- : 9-fluoreniloxicarbonilo  
 HATU: [2-(1H-9-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato]  
 65 Hex. : hexano HOBt : N-hidroxibenzotriazol  
 Mass : cromatograma de masas MC : cloruro de metileno



MeOH : metanol -OBn : -O-bencilo  
 THF : tetrahidrofurano TLC : cromatografía en capa delgada  
 Tle : t-butilglicina Chg : ciclohexilglicina  
 Ala : alanina MeAla : metilalanina

5 Puede prepararse el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención, mediante un método de síntesis de fase sólida, como se muestra en el esquema de reacción.

10 [Esquema de reacción 1]



en la que:

15 X, Y, R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup>, y n tienen los mismos significados como los definidos en la fórmula (I), y PG representa un grupo protector y W representa -COOH o -CHO.

En el Esquema de Reacción 1, dependiendo del residuo del grupo Y, la secuencia de pasos IV y V puede cambiar. En la siguiente reacción paso a paso se da como ejemplo los procesos de reacción.

20 Paso (I)

A una mezcla de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (1 equivalente) y formamida (5~6 equivalentes), se añade una cantidad catalítica (1/160~1/140 del volumen de formamida) de N,N-dimetilformamida, y se agita. Se calienta la mezcla a una temperatura de 170~190°C, y se agita adicionalmente por 12-14 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añade agua destilada (7~8 veces el volumen de formamida). Se agita la mezcla resultante por 20~40 min y se filtra para obtener el compuesto deseado como un sólido.

30 Paso (II)

Se añade gradualmente el compuesto (1 equivalente) obtenido en el paso (I) a una solución mezclada de ácido sulfúrico (0.3~0.4 mL/mmol) y ácido nítrico (0.3~0.4 mL/mmol) a -10~0°C por 10~20 min. Se agita la solución por 1~2 horas a temperatura ambiente y se calienta a una temperatura de 100~120°C, seguido por agitación adicional por 2~3 horas. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se añade agua helada (10 mmol/9~12 mL). Se agita la mezcla resultante por 20~30 min y se filtra para obtener el compuesto deseado como un sólido.

35 Paso (III)

Al compuesto (1 equivalente) obtenido en el paso (II), se añaden cloruro de tionilo (2.0~2.5 mL/g) y oxiclorigenato de fósforo (1.41~0.6 mL/g) y N,N-dimetilformamida (1 mL). Se calienta la solución a 90~110°C. Cuando se ha disuelto completamente el compuesto, se agita la solución por 2~3 horas. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se destilan los solventes bajo presión reducida. Se mezcla el residuo resultante con tolueno (14~16 mL/g), y se destilan nuevamente bajo presión reducida. Se repite el procedimiento tres veces para obtener el compuesto deseado.

45 Paso (IV)

Se disuelven el compuesto (1 equivalente) obtenido en el paso (III) y amina (1.1~1.3 equivalentes) en 2-propanol (20~22 mL/g). Se calienta la mezcla a 70~90°C y se agita adicionalmente por 4~5 horas. Se enfría entonces la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetona (20~25 mL/g), y se agita por 10~20 min. Se filtra la mezcla resultante para obtener el compuesto deseado como un sólido.

## Paso (V)

5 Se disuelven el compuesto (6.3g, 17.18 mmol) obtenido en el paso (IV) y NaY<sup>a</sup> (Y<sup>a</sup> = R<sup>5</sup>; 2.5~3.0 equivalentes) en DMSO (1.8~2.2 mL/g). A la mezcla, se añade KOTMS (trimetilsilanolato de potasio; 3.5~4.5 equivalentes) por 10~20 min. Se agita la solución mixta por 4~5 horas y se confirma la terminación de la reacción usando TLC. Luego, se añade agua (15~20 mL/g) a -10~0°C y se agita la solución por 30~40 min. Se filtra la mezcla resultante, se enjuaga con agua y se seca para obtener el compuesto deseado como un sólido.

## 10 Paso (VI)

15 Se diluye hierro (0.9~1.1mg/g) en una solución acuosa de ácido acético al 5% (5~6 mL/g) y se activa calentando la solución a 90~110C. Se disuelve el compuesto (1 equivalente) obtenido en el paso (V) en cloruro de metileno (3~4 mL/g) y ácido acético (1~1.5 mL/g), y se añade la mezcla al hierro activado, seguido por reflujo a 90~110 C por 2~3 horas. Una vez terminada la reacción, se filtra la solución mixta a través de una paleta de Celite, se enjuaga con una mezcla de cloroformo e isopropilalcohol (4:1 (v/v), 80~90 mL/g), y se enjuaga el filtrado resultante con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se seca bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado.

## 20 Paso (VII)

25 Se disuelven el compuesto (1 equivalente) obtenido en el paso (VI) y derivado Ala-Tle-Pro (1.0~1.2 equivalentes) y EDCI (1.2~1.4 equivalentes) en un solvente de piridina (29~31 mL/g). Se calienta la mezcla a 55~65 °C, se agita adicionalmente por 4~5 horas, se destila bajo presión reducida, y se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado.

## Paso (VIII)

30 Se disuelve el compuesto (1 equivalente) obtenido en el paso (VII) en HCl 4M /dioxano (9~10 mL/g), y se agita por 1~2 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla bajo presión reducida, y se recristaliza con dietil éter para obtener el compuesto deseado.

Los siguientes ejemplos tienen como propósito ilustrar adicionalmente la presente invención, sin limitar su alcance.

35 **Ejemplo de preparación 1: Preparación de ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico**

<Paso 1> Preparación de (S)-2-bencil 1-tert-butil pirrolidin-1,2-dicarboxilato

40 Boc-Pro-OH (50.0g, 0.23 mol) fue disuelto en diclorometano (500 mL), y se añadieron gota a gota EDCI (89.1g, 0.46 mol), DMAP (5.7g, 0.05 mol), DIPEA (162 mL, 0.93 mol) y bencilalcohol (48 mL, 0.46 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. Se lavó la mezcla varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se filtró y destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como aceite amarillo (70.0g, 99%).

45 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32(m, 5H), 5.20(m, 2H), 4.27(d, 1H), 3.52(m, 2H), 1.91(m, 4H), 1.35(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 306 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 2> Preparación de clorhidrato de (S)-bencil pirrolidin-2-carboxilato

50 El compuesto (70.0g, 0.23 mol) obtenido en el <Paso 1> fue disuelto en una solución de HCl/dioxano 4M (175 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla bajo presión reducida, y se recristalizó con dietil éter para obtener el compuesto del título con un sólido blanco (42.6g, 77%).

55 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32(m, 5H), 5.20(m, 2H), 4.27(d, 1H), 3.52(m, 2H), 1.91(m, 4H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 206 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 3> Preparación de (S)-bencil 1-((S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carboxilato

60 El compuesto (30.0g, 0.12 mol) obtenido en el <Paso 2> fue disuelto en diclorometano (300 mL), y se añadieron gota a gota Boc-Tle-OH (26.7g, 0.12 mol), HATU (56.6g, 0.15 mol) y DIPEA (43 mL, 0.25 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 4 horas. Se filtró la mezcla para eliminar los componentes insolubles y se lavó varias veces con una solución de ácido cítrico al 5%. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y destiló bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (fase móvil MC/metanol) para obtener el compuesto del título como aceite transparente (47.0g, 91%).

65

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33(m, 5H), 5.15(m, 2H), 4.61(m, 2H), 3.84(m, 2H), 2.25(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.43(s, 9H), 0.98(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 419 [M+H]<sup>+</sup>

5 <Paso 4> Preparación de clorhidrato de (S)-bencil 1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carboxilato

10 El compuesto (47.0g, 0.11 mol) obtenido en el <Paso 3> fue disuelto en una solución de HCl/dioxano 4M (115 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como aceite transparente (39.0g, 98%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, EDCl<sub>3</sub>): δ 7.35(s, 5H), 5.18(q, 2H), 4.67(t, 1H), 4.02(m, 2H), 3.56(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.93(m, 3H), 1.13(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 319 [M+H]<sup>+</sup>

15 <Paso 5> Preparación de (S)-bencil 1-((S)-2-((S)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carboxilato

20 El compuesto (29.0g, 0.08 mol) obtenido en el <Paso 4> fue disuelto en diclorometano (300 mL), y se añadieron gota a gota Boc MeAla-OH (24.9g, 0.12 mol), EDCI (23.5g, 0.12 mol) y DIPEA (43 mL, 0.25 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas, y se lavó varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y destiló bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como aceite transparente (30.0g, 72%).

25 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33(m, 5H), 5.16(q, 2H), 4.16(m, 1H), 4.54(m, 1H), 3.84(m, 1H), 3.66(m, 1H), 2.77(s, 3H), 2.18(m, 1H), 1.95(m, 3H), 1.47(s, 9H), 1.29(m, 5H), 0.96(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 504 [M+H]<sup>+</sup>

30 <Paso 6> Preparación de ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico

35 El compuesto (28.0g, 0.06 mol) obtenido en el <Paso 5> fue disuelto en metanol (300 mL), y se le añadió Pd/C 10% (2.8g), seguido por agitación durante 1.5 horas bajo condiciones de hidrogenación. Se eliminaron los componentes insolubles por filtración, y se concentró el filtrado bajo presión reducida, seguido por purificación usando una columna de cromatografía para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (21.0g, 91%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.57(m, 3H), 3.83(m, 1H), 3.65(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.31(m, 1H), 2.01(m, 3H), 1.46(s, 9H), 1.29(d, 3H), 0.98(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 414 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo de preparación 2: Preparación de ácido (S)-2-((S)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoico**

45 <Paso 1> Preparación de ácido (S)-bencil 2-(tert-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico

50 Boc-Tle-OH (4.8g, 22.3 mmol) fue disuelto en diclorometano (50 mL), y se añadieron gota a gota EDCI (4.3g, 44.6 mmol), DMAP (0.6g, 4.46 mmol), DIPEA (16 mL, 89.2 mmol), y bencil alcohol (5 mL, 44.6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 12 horas. Se lavó la mezcla varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se filtró y destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como aceite amarillo (6.7g, 99%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 322 [M+H]<sup>+</sup>

55 <Paso 2> Preparación de clorhidrato de (S)-bencil 2-amino-3,3-dimetilbutanoato

El compuesto (6.7g, 22.3 mmol) obtenido en el <Paso 1> fue disuelto en una solución de HCl/dioxano 4M (17 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Se concentró la mezcla bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como aceite amarillo (5.0g, 93%).

60 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 222 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 3> Preparación de (S)-bencil 2-((S)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoato

65 Se disolvió clorhidrato de (S)-bencil 2-amino-3,3-dimetilbutanoato (30.0g, 0.12 mol) obtenido en el <Paso 2>, en diclorometano (300 mL) y se añadieron gota a gota Boc-Tle-OH (26.7g, 0.12 mol), HATU (56.6g, 0.15 mol) y DIPEA (43 mL, 0.25 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 4 horas. Mediante filtración se eliminaron los

componentes insolubles, y se lavó el filtrado varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y destiló bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como aceite transparente (47.0g, 91%).

5 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 407 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 4> Preparación de ácido (S)-2-((S)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)propanamido)-3,3-dimetilbutanoico

10 El compuesto (5.5g, 14.1 mmol) obtenido en el <Paso 3> fue disuelto en metanol (50 mL), y se le agregó Pd/C 10% (0.6g), seguido por agitación durante 2 horas bajo condiciones de hidrogenación. Se eliminaron mediante filtración los componentes insolubles, y se concentró el filtrado bajo presión reducida, seguido por purificación usando una columna de cromatografía para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (3.0g, 71%).

15 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 317 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 1: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

20 <Paso 1> Preparación de 7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona

Se mezclaron ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (100g, 0.64 mol) y formamida (154 mL, 3.87 mol) con una cantidad catalítica (1 mL) de N,N-dimetilformamida. Se calentó la mezcla a 180°C y se agitó adicionalmente por 14 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se le añadió agua destilada (1000 mL). Se agitó la mezcla por 30 min y se filtró para obtener el compuesto del título (86g, 81.3%).

25 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.34(s, 1H), 8.19-8.12(m, 2H), 7.46-7.34(m, 2H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 165 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 2> Preparación de 7-fluoro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona

30 Se añadió gota a gota el compuesto (25g, 152 mmol) obtenido en el <Paso 1> a una solución de ácido sulfúrico (50 mL) y ácido nítrico (51 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora, y se calentó a 110°C, seguido por agitación por 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se le añadió agua helada (300 mL). Se agitó la mezcla resultante por aproximadamente 30 min y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido (25g, 79%).

35 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.83(bs, 1H), 8.72(d, 1H), 8.32(s, 1H), 7.79(d, 1H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 210 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 3> Preparación de 4-cloro-7-fluoro-6-nitro-quinazolina

40 Se mezcló mediante agitación el compuesto (20g, 96 mmol) obtenido en el <Paso 2> con cloruro de tionilo (170 mL), oxiclóruo de fósforo (30 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL). Se calentó la mezcla a 100°C con objeto de fundir completamente los componentes, y se agitó por 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se destiló bajo presión reducida. El residuo así obtenido fue mezclado con tolueno (300 mL) y se destiló nuevamente la mezcla bajo presión reducida. Se repitió tres veces el procedimiento, para obtener el compuesto del título (21g, 99%).

45 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.72(d, 1H), 8.30(s, 1H), 7.73(d, 1H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 227 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 4> Preparación de (3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

50 Se disolvieron 4-cloro-7-fluoro-6-nitro-quinazolina (5g, 22.0 mmol) obtenida en el <Paso 3> y 3-cloro-2,4-difluoro-anilina (5.39g, 33.0 mmol), en 2-propanol (109 mL). Se calentó la mezcla a 80°C y se agitó adicionalmente por 4 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con acetona (100 mL), y se agitó por 10 min. La mezcla resultante fue filtrada hasta dar el compuesto del título como un sólido (7.21g, 92%).

55 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.62(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.46(s, 1H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 355 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 5> Preparación de (3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

60 El compuesto (6.3g, 17.18 mmol) obtenido en el <Paso 4> y NaOMe (2.78g, 51.54 mmol) fueron disueltos en 10 mL de DMSO. Entonces, se les agregó KOTMS (8.82g, 68.72 mmol) durante 10 min. Se agitó la mezcla por 4 horas. Después de confirmar la terminación de la reacción usando TLC, se le añadió agua (200 mL) a 0°C, seguido por agitación durante 30 min. Se filtró la mezcla resultante, se la lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido (3.5g, 56%).

65

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.62(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.46(s, 1H), 4.06(s, 3H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 367 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 6> Preparación de N4-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina

Se diluyó hierro (100mg) en una solución acuosa de ácido acético al 5% (5 mL) y se activó mediante calentamiento a 100°C. El compuesto (1g, 2.73 mmol) obtenido en el <Paso 5> fue disuelto en 3 mL de cloruro de metileno y 1 mL de ácido acético, se mezcló con el hierro activado, y se sometió a reflujo la mezcla a 100°C por 2 horas. Una vez terminada la reacción, se filtró la mezcla a través de una paleta de Celite bajo presión reducida, se lavó con una solución de cloroformo : isopropilalcohol = 4:1 (v/v) (80 mL), y se lavó el filtrado resultante con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se filtró y destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (551 mg, 60%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.40(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.71(m, 2H), 7.52(m, 1H), 5.42(s, 2H), 4.05(s, 3H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 337 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

El compuesto (1g, 2.97 mmol) obtenido en el <Paso 6>, derivados de AVP (1.23g, 2.97 mmol) obtenidos en piridina (29.7 mL). Se calentó la mezcla a 60°C, se agitó adicionalmente por 4 horas, se destiló bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1.21g, 56%). MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 731 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

El compuesto (88mg, 0.12 mmol) obtenido en el <Paso 7> fue disuelto en una solución de HCl/dioxano 4M (1 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla bajo presión reducida y se recristalizó con dietil éter para obtener el compuesto del título como aceite blanco (75mg, 94%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.34(s, 1H), 9.86(s, 1H), 9.32(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.89(m, 2H), 8.57(d, 1H), 7.57(m, 1H), 7.43(m, 2H), 4.80(m, 1H), 4.06(d, 1H), 4.11(s, 3H), 3.92(m, 7H), 1.31(d, 3H), 0.98(s, 9H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 632 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 2: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-fluoro-4-cloroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> y using 2-metoxietanol en lugar de NaOMe en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (300mg, 9%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.76(s, 1H), 9.32(m, 1H), 8.89(s, 1H), 8.78(m, 2H), 8.60(d, 1H), 7.63(t, 1H), 7.52(m, 2H), 7.35(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.41(m, 2H), 3.99(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.80(m, 4H), 1.99(m, 6H), 1.35(d, 3H), 1.01(s, 9H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 658 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 3: Preparación de clorhidrato de ((S)-N-(4-(5-clorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 5-cloro[d][1,3]dioxol-4-amina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (38mg, 75%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.56(brs, 1H), 9.64(brs, 1H), 9.09(s, 1H), 8.92(brs, 1H), 8.85(s, 1H), 8.65(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.12-7.01(m, 2H), 6.12(s, 2H), 4.81-4.80(m, 1H), 4.51-4.39(m, 3H), 3.99-3.81(m, 5H), 3.35(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.02-1.89(m, 4H), 1.33(s, 3H), 0.99(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 721 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 4: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilaniino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó ácido 2-amino benzoico en lugar de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico en el <Paso 1>, se usó 2-fluoro-3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4>, y se omitió <Paso 5> para obtener el compuesto del título (35mg, 7%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 584 [M+H]<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 5: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 2, excepto porque se usó 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (57mg, 8%).

10 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.2(s, 1H), 9.87(s, 1H), 9.47(s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.91 (m, 2H), 8.69(m, 1H), 7.96(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.38(m, 3H), 3.37(m, 1H), 3.51 (m, 10H), 2.01 (m, 5H), 1.35(s, 3H), 1.03(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 658 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Ejemplo 6: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 2, excepto porque se usó 2,4-difluoro-3-cloro-anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (52mg, 8%).

25 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.78(s, 2H), 9.19(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.63(d, 1H), 7.60(m, 2H), 7.47(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.99(s, 1H), 3.86(m, 2H), 3.77(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.37(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.04(s, 1H), 2.01(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.37(d, 3H), 0.99(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 676 [M+H]<sup>+</sup>

30 **Ejemplo 7: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-fluoro-3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (172mg, 9%).

35 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.98(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.71(m, 2H), 7.59(m, 4H), 7.42(m, 3H), 4.84(m, 1H), 4.64(d, 1H), 4.13(m, 9H), 3.79(m, 15H), 2.18(s, 1H), 2.12(m, 1H), 2.08(m, 5H), 1.44(d, 3H), 1.24(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 614 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo 8: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3,4-dicloro-2-fluoro-anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (32mg, 55%).

45 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.89(s, 1H), 9.55(br, 1H), 9.14(s, 1H), 8.92(br, 1H), 8.62(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 4.84-4.80(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.08(s, 3H), 3.98-3.97(m, 1H), 3.81-3.67(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.44(d, 3H), 2.03-1.93(m, 4H), 1.35(d, 3H), 1.01(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 647, 649 [M+H]<sup>+</sup>

50 **Ejemplo 9: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-fluoro-4-bromoanilina en lugar de 2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (290mg, 89%).

55 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.44(brs, 1H), 9.89(s, 1H), 9.60(brs, 1H), 9.14(s, 1H), 9.33(brs, 1H), 9.83(s, 1H), 8.62(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.61(s, 1H), 4.83-4.82(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.13(s, 3H), 4.07-4.01(m, 1H), 3.80-3.56(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.04-1.99(m, 4H), 1.35(d, 3H), 1.01(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 696, 698 [M+H]<sup>+</sup>

60 **Ejemplo 10: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (32mg, 55%).

65

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.19(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.54(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.29(m, 2H), 4.68(s, 1H), 4.17(s, 3H), 3.97(m, 2H), 3.80(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.17(m, 4H), 1.49(s, 3H), 1.11(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 580 [M+H]<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 11: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-fenilamino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó anilina en lugar de 2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (250mg, 93%).

10 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 11.41(brs, 1H), 9.79(brs, 1H), 8.97(brs, 1H), 8.62(s, 1H), 7.70(d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.29-7.14(m, 3H), 7.00-6.90(brs, 1H), 4.91-4.88(m, 1H), 4.80-4.66(m, 1H), 4.65(d, 1H), 3.99-3.88(m, 4H), 3.74-3.72(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.55-2.50(m, 2H), 2.20-2.05(m, 2H), 1.34(d, 3H), 0.99(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 599 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Ejemplo 12: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó Boc-Ala-OH en lugar de Boc-MeAla-OH en el <Paso 5> de Ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (100mg, 5%).

25 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 10.87(s, 2H), 9.82(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.45(m, 4H), 7.56(s, 2H), 7.43(s, 1H), 4.78(s, 2H), 4.43(d, 2H), 4.17(s, 6H), 3.93(s, 2H), 3.77(d, 8H), 3.01(m, 13H), 2.00(m, 7H), 1.30(d, 3H), 0.99(s, 9H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 618 [M+H]<sup>+</sup>

30 **Ejemplo 13: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-2-((S)-2-acrilamidopropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

35 Se disolvieron el compuesto (30mg, 0.046 mmol) obtenido en el Ejemplo 12 y NaHCO<sub>3</sub> (11.6mg, 0.14 mmol) en THF (0.8 mL) : H<sub>2</sub>O(0.2 mL), y se le añadió cloruro de acrililo (0.004 mL, 0.046 mmol), a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C por 30 min, y se le añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de lavado varias veces con cloroformo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y destiló bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (15mg, 8%).

40 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.92(s, 1H), 9.21(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.72(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.31 (m, 2H), 6.12(m, 1H), 5.71(d, 1H), 4.90(m, 3H), 4.62(m, 1H), 4.35(d, 1H), 3.89(s, 3H), 3.79(m, 6H), 3.71(m, 6H), 2.02(m, 4H), 1.99(m, 7H), 1.50(m, 4H), 1.36(d, 3H), 1.25(s, 9H), 1.02(m, 17H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 672 [M+H]<sup>+</sup>

45 **Ejemplo 14: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

50 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó (S)-tetrahidrofurano-3-ol en lugar de NaOMe en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (402mg, 52%).

55 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 9.87(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.01 (d, 1H), 4.36(t, 1H), 4.01 (m, 3H), 3.83(m, 3H), 3.46(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.12(m, 4H), 1.17(d, 3H), 0.97(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 687, 689 [M+H]<sup>+</sup>

60 **Ejemplo 15: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-carboxamida**

65 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó Boc-Chg-OH en lugar de Boc-Tle-OH en el <Paso 3> del Ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (71mg, 8%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.18(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.60(d, 1H), 7.71(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.36(s, 1H), 7.26(m, 1H), 4.73(s, 1H), 4.55(m, 1H), 4.20(m, 4H), 4.01(m, 2H), 3.73(m, 5H), 3.67(m, 9H), 3.67(m, 9H), 3.57(m, 1H), 2.68(s, 2H), 2.02(m, 6H), 1.68(m, 8H), 1.42(d, 3H), 1.32(m, 9H), 1.25(m, 5H), 0.97(m, 4H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 658 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 16: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)quinazolin-6-y)l-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó (R)-tetrahidrofurano-3-ol en lugar de NaOMe en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (41mg, 84%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.17(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.57(m, 1H), 7.34(m, 2H), 5.39(s, 1H), 4.69(s, 3H), 4.32(d, 1H), 4.12(m, 6H), 2.69(s, 3H), 2.52(m, 7H), 1.52(d, 3H), 1.10(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 687, 689 [M+H]<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 17: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2,3,4-trifluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (61mg, 77%).

10 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.20(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.36(m, 3H), 4.69(s, 1H), 4.18(s, 3H), 3.99(m, 3H), 2.67(s, 3H), 2.18(m, 4H), 1.50(s, 3H), 1.11(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 616 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Ejemplo 18: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-bencilamino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto porque la reacción fue llevada a cabo a temperatura ambiente usando bencilamina en lugar de 2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (153mg, 93%).

25 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.44(brs, 1H), 9.81(s, 1H), 9.53(brs, 1H), 8.96(s, 1H), 8.95-8.88(brs, 1H), 8.83(s, 1H), 8.61(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.40-7.28(m, 5H), 4.91(d, 2H), 4.81-4.77(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.10(s, 3H), 4.06-3.96(m, 1H), 3.80-3.71(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.14-1.91(m, 3H), 1.35(d, 3H), 1.00(s, 9H).  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 613 [M+H]<sup>+</sup>

30 **Ejemplo 19: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamina en lugar de 2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (134mg, 91%).

35 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.51(brs, 1H), 9.90(s, 1H), 9.65(brs, 1H), 9.17(s, 1H), 8.94(brs, 1H), 8.93(s, 1H), 8.63(d, 1H), 8.51(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.88(brs, 1H), 7.72-7.68(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.37(d, 1H), 4.83-4.80(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.08(s, 3H), 4.07-4.01(m, 1H), 3.98-3.71(m, 2H), 2.64(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.10-1.95(m, 4H), 1.36(d, 3H), 1.01(s, 9H).  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 740, 742 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo 20: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidín-2-carboxamida**

45 <Paso 7> Preparación de (S)-tert-butil 2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilcarbamoyl)azetidín-1-carboxilato

50 Se disolvieron el compuesto (300mg, 0.891 mmol) obtenido en el <Paso 6> de Ejemplo 1, ácido 1-Boc-L-azetidín-2-carboxílico (269mg, 1.336 mmol) y HATU (677mg, 1.782 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL). Entonces se les añadió DIPEA (0.63 mL, 3.564 mmol), y se agitó la mezcla a 45°C por 12 horas. Se diluyó la mezcla con etil acetato y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y destiló bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un sólido transparente (300mg, 65%).

55 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.11(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.20(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.04(td, 1H), 4.86(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.99(m, 1H), 3.89(m, 1H), 2.80(s, 1H), 2.59(m, 2H), 1.51(s, 9H)

<Paso 8> Preparación de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)azetidín-2-carboxamida

60 El compuesto (300mg, 0.577 mmol) obtenido en el <Paso 7> fue disuelto en cloruro de metileno (5 mL) y se le añadió TFA (5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora y se concentró bajo presión reducida. Se diluyó el concentrado con etil acetato y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y destiló bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (125mg, 63%).

65 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.43(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.21(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.06(td, 1H), 4.55(m, 1H), 4.11(s, 3H), 3.90(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.40(s, 1H)



<Paso 9> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilcarbamoi)azetidín-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

5 El compuesto (152mg, 0.362 mmol) obtenido en el <Paso 8> y HATU (275mg, 0.724 mmol) fueron disueltos en N,N-dimetilformamida (20 mL). Entonces, se le añadió DIPEA (0.25 mL, 1.448 mmol) y se agitó la mezcla a 45°C por 12 horas. Se diluyó la mezcla con etil acetato y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y destiló bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (80mg, 31 %).

10 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 718.29 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 10> Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidín-2-carboxamida

15 El compuesto (80mg, 0.11 mmol) obtenido en el <Paso 9> fue disuelto en una solución de HCl/dioxano 4M (1 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Una vez terminada la reacción, se concentró la mezcla bajo presión reducida, y se recristalizó con dietil éter para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10mg, 14%).

20 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.02(s, 1H), 9.86(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.65(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.40(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.43(m, 3H), 4.14(s, 3H), 3.53(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.25(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.26(d, 3H), 1.12(s, 9H).

25 **Ejemplo 21: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidín-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-cloroanilina en lugar de 2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (320mg, 88%).

30 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.8(m, 1H), 9.4(m, 1H), 9.15(m, 1H), 8.8(m, 1H), 8.7(m, 1H), 8.5(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.45(m, 5H), 4.8(m, 1H), 4.5(m, 1H), 4.0(s, 3H), 3.9(m, 1H), 3.7(m, 2H), 2.3-1.9(m, 5H), 1.33(d, 3H), 1.00(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 633[M+H]<sup>+</sup>

35 **Ejemplo 22: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(2-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidín-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-cloroanilina en lugar de 2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (200mg, 93%).

40 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.7(m, 1H), 9.8(m, 1H), 9.4(m, 1H), 9.3(m, 1H), 8.9(m, 1H), 8.7(m, 1H), 8.6(dd, 1H), 7.7(dd, 1H), 7.4(m, 3H), 7.3(m, 1H), 4.8(m, 1H), 4.5(m, 1H), 4.0(s, 3H), 3.9(m, 1H), 3.7(m, 3H), 2.4(m, 2H), 2.0(m, 4H), 1.3(d, 2H), 1.1(m, 2H), 1.01(s, 9H).

45 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 678 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 23: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-6-il)pirrolidín-2-carboxamida**

50 <Paso 5> Preparación de (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina

4-cloro-7-fluoro-6-nitro-quinazolina (1g, 4.39 mmol) obtenida en el <Paso 4> de Ejemplo 1 y metilamina (disuelta en THF, 2.0 M, 11 mL, 22.0 mmol) fueron disueltas en 2-propanol (14 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 hora. Se diluyó la mezcla con cloroformo (64 mL) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

55 Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (623mg, 64%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.23(d, 1H), 9.03(br.s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.67(d, 1H), 3.01(s, 3H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 223 [M+H]<sup>+</sup>

60 <Paso 6> Preparación de (7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina (623mg, 8.41 mmol) en lugar de (3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)amina en el <Paso 6> para obtener el compuesto del título (313mg, 48%).

65

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.89(s, 1H), 8.65(br.s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.00(s, 3H), 2.98(s, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 235 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina

El compuesto (313mg, 1.34 mmol) obtenido en el <Paso 6> fue disuelto en 13 mL de etanol, se le añadió Pd/C (32mg), y se agitó la mezcla bajo globo de hidrógeno a temperatura ambiente por 5 horas. Se filtró entonces la mezcla a través de la paleta de Celite y se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (196 mg, 72%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 205 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(7-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

El derivado de AVP (594mg, 1.44 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 1, HATU (1.09g, 2.87 mmol) y DIEA (0.83 mL, 4.79 mmol) fueron disueltos en DMF (5.0 mL) mediante agitación a temperatura ambiente por 30 min. Luego, se le añadió el compuesto (196mg, 0.958 mmol) obtenido en el <Paso 7>, y se agitó la mezcla a 45°C por 18 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se destiló con 30 mL de etil acetato, y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se lavó la capa orgánica tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró y destiló bajo presión reducida. El aceite resultante fue recristalizado con etil acetato y hexano para obtener el compuesto del título (506mg, 88%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 602 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 9> Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida

El compuesto (506mg, 0.12 mmol) obtenido en el <Paso 8> fue disuelto en diclorometano (6 mL), y se le añadió ácido trifluoroacético (6 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente por 1 hora. Se lavó entonces la mezcla con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró y destiló bajo presión reducida. El resultante fue recristalizado con etil acetato y hexano para obtener el compuesto del título (240mg, 57%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.49(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.98(br.d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.15(s, 1H), 4.74(m, 1H), 4.52(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.72(m, 2H), 2.98(m, 1H), 2.93(d, 3H), 2.17(s, 3H), 1.97(m, 4H), 1.08(d, 3H), 0.95(s, 9H)

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

**Ejemplo 24: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piperidin-1-il)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó piperidina en lugar de 2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (330mg, 92%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.94(s, 1H), 9.60(br.s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.94(br.s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.61(d, 1H), 7.47(s, 1H), 4.76-4.74(m, 1H), 4.51(d, 1H), 4.05(s, 3H), 4.02-3.97(m, 1H), 3.78-3.57(m, 7H), 2.46(s, 3H), 2.30-1.92(m, 3H), 1.77(br.s, 6H), 1.34(d, 3H), 1.03(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 591 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 25: Preparación de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidín-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 20 excepto porque se usó ácido (S)-(-)-N-Boc-carbonil-2-piperidin-carboxílico en lugar de ácido 1-Boc-L-azetidín-2-carboxílico en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (3mg, 5%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.84(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.51(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.28(s, 1H), 5.43(s, 1H), 4.89(d, 1H), 4.14(d, 1H), 3.98(s, 3H), 2.97(m, 1H), 2.13(m, 5H), 1.97(m, 1H), 1.62(m, 4H), 1.41(m, 1H), 1.22(d, 3H), 0.95(s, 9H)

**Ejemplo 26: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)piperidin-3-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 20 excepto porque se usó ácido (S)-(-)-N-Boc-carbonil-3-piperidin-carboxílico en lugar de ácido 1-Boc-L-azetidín-2-carboxílico en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (3mg, 2%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 8.84(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.71(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.00(td, 1H), 4.81(s, 1H), 4.64(m, 1H), 4.13(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.33(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.10-1.80(m, 4H), 1.26(d, 3H), 0.94(s, 9H)

5 **Ejemplo 27: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(o-toluidino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó o-toluidina en lugar de 2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (70mg, 54%).

10 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 11.4(m, 1H), 9.8(m, 1H), 9.48(m, 1H), 9.1(m, 1H), 8.9(m, 1H), 8.8(m, 1H), 8.7(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.3(m, 3H), 4.8(m, 1H), 4.5(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.99(m, 2H), 3.40(m, 2H), 2.4(m, 3H), 2.15(m, 3H), 1.96(m, 4H), 1.13(m, 3H), 1.17(m, 2H), 0.99(s, 9H).

15 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 613[M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 28: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2,4-difluoro-anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (57mg, 7%).

25 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 11.4(s, 1H), 9.95(s, 1H), 9.46(m, 1H), 9.07(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.58(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.19(t, 1H), 4.78(m, 1H), 4.51(d, 1H), 4.05(s, 3H), 3.75(m, 1H), 3.58(m, 3H), 2.19(m, 1H), 1.98(m, 4H), 1.32(d, 3H), 0.98(s, 1H), 0.93(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 597 [M+H]<sup>+</sup>

30 **Ejemplo 29: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-fluoro-4-cloroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (75mg, 9%).

35 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 11.35(s, 1H), 9.85(s, 1H), 9.43(m, 1H), 8.89(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.58(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.53(m, 2H), 7.38(m, 1H), 4.77(m, 1H), 4.49(d, 1H), 4.11(s, 3H), 3.95(s, 1H), 3.67(m, 4H), 1.97(m, 1H), 1.93(m, 4H), 1.32(d, 4H), 0.98(s, 9H), 0.92(s, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 614 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo 30: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(2-metoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto porque la reacción fue llevada a cabo a temperatura ambiente usando 2-metoxianilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (100mg, 48%).

45 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 11.4(m, 1H), 9.85(m, 1H), 9.6(m, 1H), 9.1(m, 1H), 8.9(m, 1H), 8.7(m, 1H), 8.6(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.38(m, 2H), 7.10(m, 1H), 7.0(m, 1H), 4.8(m, 1H), 4.5(m, 1H), 4.0(m, 3H), 3.9(m, 1H), 3.7(s, 3H), 3.68(m, 1H), 2.4(m, 3H), 2.0(m, 4H), 1.34(m, 3H), 0.95(s, 9H).

50 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 629 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 31: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metil(fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

55 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó N-metil-anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (5mg, 7%).

60 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 8.59(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.40(m, 2H), 7.25(t, 1H), 7.15(m, 3H), 4.45(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.76(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.50(s, 3H), 3.17(m, 1H), 2.32(s, 3H), 1.25(d, 6H), 1.07(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 575 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 32: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(naftalen-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

65 <Paso 5> Preparación de (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)naftalen-2-ilamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 2-naftilamina en lugar de metilamina en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (66mg, 23%).

5  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.7(s, 1H), 9.68(d, 1H), 8.75(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.87(m, 5H), 7.50(m, 2H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 335 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 6> Preparación de (7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)naftalen-2-ilamina

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)naftalen-2-ilamina en lugar de (7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 6> para obtener el compuesto del título (42mg, 61 %).

15  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.3(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.94(s, 2H), 7.88(d, 2H), 7.49(m, 3H), 4.07(s, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 347 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de 7-metoxi-N4-naftalen-2-il-quinazolin-4,6-diamina

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 6> en lugar de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (37mg, 99%).  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 317 [M+H]<sup>+</sup>

25 <Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(7-metoxi-4-(naftalen-2-ilamino)quinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 7> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (17mg, 20%).  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 712 [M+H]<sup>+</sup>

30 <Paso 9> Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(naftalen-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó tertbutiléster del ácido [1-(1-{2-[7-metoxi-4-(naftalen-2-ilamino)quinazolin-6-ilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetilpropilcarbamoil)etil]metilcarbámico en lugar de tertbutiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoil}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (2.5mg, 4%).

40  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.97(s, 1H), 9.60(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.54(m, 1H), 8.29(s, 1H), 7.88(m, 5H), 7.47(m, 3H), 4.80(m, 1H), 4.33(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.75(m, 2H), 2.19(s, 3H), 1.96(m, 4H), 1.14(d, 3H), 0.95(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 612 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 33: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

45 <Paso 7> Preparación de (7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)piridin-2-ilamina

50 Se colocaron 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-ilamina (300mg, 1.36 mmol) obtenidas en el <Paso 6> de Ejemplo 23, 2-bromopiridina (0.2 mL, 2.04 mmol), acetato de paladio (31mg, 0.136 mmol), Xantphos (158mg, 0.273 mmol) y carbonato de cesio (888mg, 2.73 mmol) bajo 6.5 mL de 1,4-dioxano en un recipiente cerrado, se le eliminó el gas, y se agitó la mezcla a 120°C por 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se le añadieron 50 mL de agua y se lavó la mezcla con una solución de cloroformo/isopropanol (4:1). Se secó la mezcla sobre sulfato de sodio y se filtró y destiló bajo presión reducida. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (78.5mg, 20%).

55  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.7(s, 1H), 9.46(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.42(br.d, 1H), 8.36(d, 1H), 7.87(t, 1H), 7.49(s, 1H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 298 [M+H]<sup>+</sup>

60 <Paso 8> Preparación de 7-metoxi-N4-piridin-2-il-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 7> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (30mg, 42%).  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 268 [M+H]<sup>+</sup>

65 <Paso 9> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(7-metoxi-4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 8> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (35mg, 47%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 664 [M+H]<sup>+</sup>

5 <Paso 10> Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó tert-butiléster del ácido [1-(1-{2-[7-metoxi-4-(piridin-2-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetilpropilcarbamoil)etil]metilcarbámico en lugar de tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoil}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (21mg, 69%).

15 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 10.0(br.s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.34(m, 2H), 8.23(d, 1H), 7.82(t, 1H), 7.30(m, 1H), 7.10(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.01(s, 3H), 3.74(m, 2H), 3.45(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.06(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.23(d, 3H), 0.99(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 564 [M+H]<sup>+</sup>

20 **Ejemplo 34: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((S)-1-fenilmetilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto porque la reacción fue llevada a cabo a temperatura ambiente usando (S)-(-)-alfametilbencil amina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (40mg, 41%).

25 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 10.12(d, 1H), 9.77(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.60(d, 1H), 7.47(m, 2H), 7.37(m, 3H), 7.30(m, 1H), 5.83(m, 1H), 4.77(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.03(s, 3H), 3.97(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.69(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.14~1.94(m, 4H), 1.65(d, 3H), 1.34(d, 3H), 1.00(s, 9H)

30 **Ejemplo 35: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(2,4-difluorobencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, excepto porque la reacción fue llevada a cabo a temperatura ambiente usando 2,4-difluorobencilamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (50mg, 47%).

40 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 10.30(s, 1H), 9.78(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.85(m, 1H), 8.80(s, 1H), 8.59(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.26(td, 1H), 7.04(td, 1H), 4.89(m, 2H), 4.78(m, 1H), 4.50(d, 1H), 4.05(s, 3H), 4.00(m, 2H), 3.89(m, 1H), 3.73(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.13(m, 1H), 1.90(m, 3H), 1.33(d, 3H), 0.99(s, 9H)

45 **Ejemplo 36: Preparación de (S)-N-(4-amino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

<Paso 5>: Preparación de 7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-ilamina

50 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó amoniaco en lugar de metilamina en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (7.5g, 82%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 8.69(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.67(br.s, 2H), 7.05(s, 1H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 209[M+H]<sup>+</sup>

<Paso 6> Preparación de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-ilamina

55 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-ilamina en lugar de (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 6> para obtener el compuesto del título (3.9g, 49%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 8.92(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.04(br.s, 2H), 7.32(s, 1H), 4.02(s, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 221 [M+H]<sup>+</sup>

60 <Paso 7> Preparación de 7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-ilamina en lugar de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (158mg, 92%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 191 [M+H]<sup>+</sup>

65

<Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-amino-7-metoxiquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamatato

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (42mg, 9%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 587[M+H]<sup>+</sup>

<Paso 9> Preparación de (S)-N-(4-amino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(4-amino-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoil}etil)metilcarbámico en lugar de tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoil}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (5mg, 16%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.9(s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.19(br.s, 2H), 7.49(s, 1H), 4.78(m, 1H), 4.50(d, 1H), 4.05(s, 3H), 3.69(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.93(m, 4H), 1.40(d, 3H), 6.97(s, 9H)

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

**Ejemplo 37: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (61mg, 77%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.10(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.52(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.27(m, 4H), 7.05(t, 1H), 5.24(s, 2H), 4.68(s, 1H), 4.14(s, 3H), 3.97(m, 2H), 3.80(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.17(m, 4H), 1.48(s, 3H), 1.11(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 719, 721 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 38: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(ciclohexilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó ciclohexilamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (32mg, 88%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.76(s, 1H), 9.66(d, 1H), 9.40(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.78(s, 1H) 8.60(d, 1H), 7.36(s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.50(d, 2H), 4.42(m, 1H), 4.07(s, 3H), 4.00(m, 2H), 3.78(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.02-1.78(m, 10H), 1.60-1.42(m, 4H), 1.33(d, 3H), 0.99(s, 9H).

**Ejemplo 39: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(bifenil-4-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-aminobifenilo en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (5mg, 3%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 638 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 40: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-fenoxianilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (25mg, 9%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.14(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.48(m, 1H), 7.66(m, 3H), 7.41(m, 3H), 7.33(s, 1H), 7.20(m, 1H), 7.06(m, 5H), 4.70(d, 1H), 4.16(s, 3H), 3.69(s, 1H), 3.78(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.31(m, 4H), 1.50(t, 3H), 1.13(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 654 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 41: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (72mg, 80%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.23(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.37(m, 4H), 4.71(m, 1H), 4.20(s, 3H), 4.02(m, 2H), 3.84(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.22(m, 4H), 1.52(d, 3H), 1.13(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 613, 615 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 42: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(2,3-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2,3-difluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (47mg, 73%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.17(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.64(m, 1H), 7.38(m, 2H), 4.71(m, 1H), 4.19(s, 3H), 4.01(m, 2H), 3.83(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.19(m, 4H), 1.52(d, 3H), 1.13(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 598 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 43: Preparación de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó bencil alcohol en lugar de NaOMe en el <Paso 5> y ácido trifluoroacético en lugar de una solución de HCl 4M /dioxano en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (1.2mg, 16%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 618[M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo de referencia 44: Preparación de clorhidrato de (S)-N-((S)-1-((S)-2-(4-((4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metoxiquinazolinil-7-oxi)metil)piperidin)-1-carbonil)-1-pirrolidinil)-3,3-dimetiloxobutano-2-il)-2-metilamino)propanamida**

<Paso 1> Preparación de 4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído

Se enfrió ácido nítrico (100 mL) a 0°C, se agregó gota a gota 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído (20g, 82.55mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 2 horas. Una vez terminada la reacción, se le agregó agua destilada y se agitó la mezcla de reacción por 30 min, seguido por filtración del sólido para obtener el compuesto del título (20.52g, 87%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.43(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47-7.34(m, 6H), 5.26(s, 2H), 4.01(s, 3H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 288 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 2> Preparación de ácido 4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrobenzoico

El compuesto (20g, 69.62 mmol) obtenido en el <Paso 1> fue disuelto en acetona (200 mL), y se le añadió lentamente una solución caliente de permanganato de potasio al 10% a 30°C. Se agitó la mezcla 50°C por 2 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se filtró la mezcla a través de una paleta de Celite, y se lavó con acetona y una pequeña cantidad de agua caliente. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se enfrió a 0°C. Entonces se acidificó el concentrado hasta pH 4 usando ácido clorhídrico y se agitó la mezcla resultante por 30 min y se filtró hasta el compuesto del título como un sólido (18.5g, 88%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.58(brs, 1H), 7.70(s, 1H), 7.46-7.40(m, 6H), 7.39(s, 1H), 5.25(s, 2H), 3.92(s, 3H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 304 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 3> Preparación de 4-benciloxi-5-metoxi-2-nitrobenzamida

El compuesto (18.5g, 61.00 mmol) obtenido en el <Paso 2> fue disuelto en tolueno (200 mL), se le añadió cloruro de oxalilo (8 mL, 91.50 mmol), y se calentó la mezcla bajo reflujo por 2 horas. Después de eliminar el solvente bajo presión reducida, se disolvió el resultante en 1,4-dioxano (300 mL), y se agitó la mezcla bajo amoníaco gaseoso por 2 horas. Se disolvió el sólido resultante en hexano, se filtró y se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (18.22g, 99%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05(s, 1H), 7.68-7.35(m, 5H), 6.97(s, 1H), 5.80(brs, 2H), 5.22(s, 2H), 3.99(s, 2H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 303 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 4> Preparación de 2-amino-4-benciloxi-5-metoxi-benzamida

El compuesto (17.9g, 59.22 mmol) obtenido en el <Paso 3> fue disuelto en ácido acético (250 mL), y se calentó la mezcla a 90°C, seguido de agitación por 10 min. Entonces, se añadió hierro (29.8g, 532.95 mmol) y se calentó la mezcla bajo reflujo por 1 hora. Se enfrió la mezcla a 50°C, y se filtró a través de una paleta de Celite. Se enfrió el

filtrado a 0°C, se acidificó con una solución de ácido clorhídrico al 10% y se filtró el sólido resultante. Entonces, se disolvió en agua caliente el sólido blanco, se llevó a pH alcalino con hidróxido de sodio al 15%, y se filtró el sólido resultante. Se secó el sólido así obtenido para obtener el compuesto del título (5.2g, 32%).

5  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.05(s, 1H), 7.68-7.35(m, 5H), 6.97(s, 1H), 5.80(brs, 2H), 5.22(s, 2H), 3.99(s, 2H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 273 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 5> Preparación de 7-benciloxi-6-metoxi-3H-quinazolin-4-ona

10 El compuesto (5g, 18.36 mmol) obtenido en el <Paso 4> fue disuelto en 1,4-dioxano (60 mL), se le añadió reactivo de Gold (4.5g, 27.54 mmol), y se calentó la mezcla bajo reflujo por 12 horas. Entonces, se añadieron acetato de sodio (1.53g, 18.36 mmol) y ácido acético (530 mL), y se calentó la solución bajo reflujo por 3 horas. Se concentró la solución bajo presión reducida, y se añadió agua. Se filtró el sólido resultante para obtener el compuesto del título (4.5g, 87%).

15  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.97(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.55-7.35(m, 5H), 7.20(s, 1H), 5.29(s, 2H), 4.01(s, 3H).

20 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 283 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 6> Preparación de clorhidrato de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina

25 Se mezcló el compuesto (3.7g, 13.10 mmol) obtenido en el <Paso 5> con dimetilformamida (2 mL, una cantidad catalítica), cloruro de tionilo (18 mL, 262.0 mmol) y oxiclورو de fósforo (1.8 mL, 19.65 mmol), y se calentó entonces la mezcla bajo reflujo por 2 horas. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se le añadió agua helada. Se filtró la mezcla resultante para obtener el compuesto del título, como un sólido marrón (4.4g, 100%).

$^1\text{H}$  RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.85(s, 1H), 7.51-7.35(m, 7H), 5.33(s, 2H), 4.07(s, 3H).

30 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 337[M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de 7-(benciloxi)-N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina

35 El compuesto obtenido en el <Paso 6> fue disuelto en isopropanol (50 mL), se le añadió 4-bromo-2-fluorofenilamina (3.22g, 16.94 mmol), y se calentó la mezcla bajo reflujo por 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró, y se filtró el sólido resultante para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (4.0g, 62%).

$^1\text{H}$  RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.24(s, 1H), 7.59-7.35(m, 9H), 7.05(s, 1H), 5.33(s, 2H), 4.07(s, 3H).

40 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 454[M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metoxiquinazolin-7-ol

45 Se diluyó el compuesto (2.3g, 5.06 mmol) obtenido en el <Paso 7> con ácido trifluoroacético (10 mL) y se agitó la solución con calentamiento por 2 horas. Se neutralizó la solución sucesivamente con metanol y agua, se alcalinizó con solución de hidróxido de amonio, y se filtró el sólido resultante para obtener el compuesto del título (1.0g, 44%).

50  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.25(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.64(d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.50-7.47(m, 2H), 7.20(brs, 1H, NH), 7.01(s, 1H), 3.92(s, 3H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 364 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 9> Preparación de clorhidrato de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidinil-4-metoxi) quinazolin-4-amina

55 El compuesto (800mg, 2.20 mmol) obtenido en el <Paso 8> fue disuelto en diclorometano (30 mL), y se le añadieron trifetilfosfina (1.73g, 6.60 mmol), DIAD (1.3 mL, 6.60 mmol) y t-butil 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato (662mg, 3.08 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Se realizó extracción a la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (etil acetato/hexano = 2/1, etil acetato). El producto intermedio resultante fue disuelto en etil acetato (25 mL) y se le añadió una solución HCl 4M /dioxano (5.5 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente por 10 horas. Se filtró el sólido así obtenido para obtener el compuesto del título (410mg, paso 2 40%).

65  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz, MeOD):  $\delta$  8.24(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.59-7.31(m, 3H), 7.06(s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.90(s, 2H), 3.04-2.99(m, 2H), 2.61-2.53(m, 2H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.83-1.78(m, 2H), 1.32-1.25(m, 2H).



MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 497 [M+H]<sup>+</sup>

5 <Paso 10> Preparación de clorhidrato de (S)-(4-((4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metoxiquinazolinil-7-oxi)metil)-1-piperidinil)-2-pirrolidinil)metanona

10 El compuesto (100mg, 0.22 mmol) obtenido en el <Paso 9> fue disuelto en diclorometano (2 mL), y se le agregó (S)-1-(t-butoxicarbonil)prolina (70mg, 0.33 mmol), HATU (125mg, 0.33 mmol) y DIPEA (77 uL, 0.44 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Se realizó extracción a la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1). El producto intermedio resultante fue disuelto en etil acetato (2 mL) y se le añadió una solución HCl 4M/dioxano (0.4 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente por 10 horas. Se filtró el sólido así obtenido para tener el compuesto del título (94mg, paso 2 100%).

15 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69(s, 1H), 8.51(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.24(s, 1H), 7.01(s, 1H), 4.73-4.69(m, 1H), 4.04(s, 3H), 4.02(s, 2H), 3.95-3.89(m, 2H), 3.17-3.07(m, 2H), 2.84-2.68(m, 2H), 2.40-1.95(m, 2H), 1.83-1.67(m, 2H), 1.40-1.31(m, 3H).

20 MS(ESI<sup>+</sup> m/z): 594 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 11> Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-1-((S)-2-((4-((4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metoxiquinazolinil-7-oxi)metil)-1-piperidin)-1-carbonil)-1-pirrolidinil)-3,3-dimetilbutan-1-ona

25 El compuesto (90mg, 0.16 mmol) obtenido en el <Paso 10> fue disuelto en diclorometano (2 mL), y se le añadió (S)-2-(t-butoxicarbonilamino)-t-butilglicina (56mg, 0.24 mmol), EDC (91mg, 0.24 mmol) y DIPEA (83 mL, 0.48 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Se realizó extracción a la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1). El producto intermedio resultante fue disuelto en etil acetato (2 mL), y se le añadió una solución HCl 4M/dioxano (0.3 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente por 10 horas. Se filtró la mezcla resultante para obtener el compuesto del título como un sólido (69mg, 2 paso 79%).

35 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69(s, 1H), 8.48-8.41(m, 1H, NH), 7.38(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.08-7.02(m, 1H), 5.30-5.25(m, 1H), 4.95-4.93(m, 1H), 4.65-4.61(m, 1H), 4.36-4.33(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.97(s, 2H), 3.87-3.85(m, 2H), 3.76-3.70(m, 2H), 3.22-3.14(m, 2H), 2.11-1.70(m, 8H), 1.06(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 671 [M+H]<sup>+</sup>

40 <Paso 12> Preparación de clorhidrato de (S)-N-((S)-1-((S)-2-(4-((4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metoxiquinazolinil-7-oxi)metil)piperidin)-1-carbonil)-l-pirrolidinil)-3,3-dimetiloxobutan-2-il)-2-(metilamino)propanamida

45 El compuesto (47mg, 0.070 mmol) obtenido en el <Paso 11> fue disuelto en diclorometano (1 mL), y se le añadieron (S)-2-(t-butoxicarbonil(metil)amino)-alanina (17mg, 0.084 mmol), EDC (20mg, 0.11 mmol) y DIPEA (37 mL, 0.21 mmol), seguido por agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Se realizó extracción a la mezcla con etil acetato. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1). El producto intermedio resultante fue disuelto en etil acetato (1 mL), y se le añadió una solución HCl 4M/dioxano (0.14 mL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. Se filtró la mezcla resultante para obtener el compuesto del título como un sólido (30mg, paso 2 62%).

55 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.81(brs, 1H, NH), 9.45(brs, 1H, NH), 8.80(brs, 1H, NH), 8.73(s, 1H), 8.53-8.45(m, 1H), 8.39(s, 1H), 7.70(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 4.78-4.76(m, 1 H), 4.48-4.45(m, 1 H), 4.34-4.30(m, 1 H), 4.00(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.89-3.88(m, 1H), 3.70-3.69(m, 1H), 3.54-3.38(m, 4H), 3.07-3.03(m, 1H), 2.62-2.58(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.12-2.10(m, 2H), 1.84-1.62(m, 5H), 1.26(d, J 6.6 Hz, 3H), 0.96(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 756 [M+H]<sup>+</sup>

60 **Ejemplo 45: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((2S,3R)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)-3-(prop-2-iniloxi)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó ácido 2-Boc-3-(etiloxi)butanoico en lugar de Boc-Tle-OH en el <Paso 3> del Ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (300mg, 9%).

65 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.16(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.51(m, 1H), 7.28(m, 2H), 4.71(d, 1H), 4.14(s, 3H), 3.92(m, 2H), 3.74(m, 2H), 3.62(s, 3H), 3.45(m, 2H), 2.64(s, 3H), 2.25(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.50(m, 3H), 1.25(m, 3H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 658 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 46: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-4-(benciloxi)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó Boc-Hyp(Bzl)-OH en lugar de Boc-Tle-OH en el <Paso 3> del Ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (35mg, 7%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 738 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 47: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(2-morfolinofenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

<Paso 5> Preparación de 7-fluoro-N-(2-morfolinofenil)-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 2-morfolinoanilina en lugar de metilamina en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (300mg, 85%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 370[M+H]<sup>+</sup>

<Paso 6> Preparación de 7-metoxi-N-(2-morfolinofenil)-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 7-fluoro-N-(2-morfolinofenil)-6-nitroquinazolin-4-amina en lugar de (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 6> para obtener el compuesto del título (200mg, 60%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 382 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de 7-metoxi-N4-(2-morfolinofenil)quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 7-metoxi-N-(2-morfolinofenil)-6-nitroquinazolin-4-amina en lugar de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (65mg, 35%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 352 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(7-metoxi-4-(2-morfolinofenilamino)quinazolin-6-ilcarbamoi)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 7-metoxi-N4-(2-morfolinofenil)quinazolin-4,6-diamina en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (119mg, 85%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 748 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 9> Preparación de (S)-1-(S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó tertbutiléster del ácido [1-(1-{2-[7-metoxi-4-(naftalen-2-ilamino)quinazolin-6-ilcarbamoi]pirrolidin-1-carbonil}-2,2-dimetilpropilcarbamoi)etil]metilcarbámico en lugar de tertbutiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoi}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (26mg, 25%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.97(s, 1H), 9.60(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.54(m, 1H), 8.29(s, 1H), 7.88(m, 5H), 7.47(m, 3H), 4.80(m, 1H), 4.33(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.75(m, 2H), 2.19(s, 3H), 1.96(m, 4H), 1.14(d, 3H), 0.95(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 612 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 48: Preparación de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

<Paso 4> Preparación de 4-cloro-6-nitroquinazolina

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 6-nitroquinazolin-4(3H)-ona en lugar de 7-fluoro-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (448mg, 99%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.78(s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.39(s, 1H), 7.87(d, 1H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 210 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 5> Preparación de N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-6-nitroquinazolin-4-amina

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de metilamina en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (535mg, 74%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.76(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.61(m, 1H), 7.50(m, 1H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 338 [M+H]<sup>+</sup>

10 <Paso 6> Preparación de N4-(3-cloro-2,4-difluorofenil)quinazolin-4,6-diamina

15 Se sometió a reflujo hierro (888mg, 15.9 mmol) bajo un solvente de etanol (4 mL) y agua destilada por 30 min, y se le añadió el compuesto obtenido en el <Paso 5>, seguido por reflujo durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de una paleta de Celite y se destiló bajo presión reducida. El aceite resultante fue diluido con etil acetato (30 mL) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se filtró y destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (406mg, 83%).  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 308 [M+H]<sup>+</sup>

20 <Paso 7> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 6> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (439mg, 85%).

25 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 703 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato en lugar de tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoil}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (45mg, 12%).

35 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.5(s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.80(m, 3H), 7.51(m, 1H), 7.35(m, 1H), 4.53(m, 2H), 3.66(m, 2H), 2.97(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.98(m, 4H), 1.15(d, 3H), 0.97(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 603 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo 49: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-metoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó p-anisidina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (57mg, 8%).

45 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.20(s, 1H), 9.73(m, 1H), 8.96(m, 2H), 8.57(d, 1H), 8.26(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.04(m, 4H), 4.56(m, 1H), 4.42(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.93(s, 1H), 3.66(m, 3H), 3.54(s, 7H), 3.45(m, 1H), 2.84(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.86(m, 3H), 1.71(m, 4H), 1.30(d, 3H), 0.98(s, 9H), 0.88(m, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

50 **Ejemplo 50: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

55 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 1,2,3,4-tetrahidroquinolina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (52mg, 8%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 602 [M+H]<sup>+</sup>

60 **Ejemplo 51: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(5-clorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (136mg, 75%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.07(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.97(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.02(s, 2H), 4.89-4.87(m, 1H), 4.65-4.63(d, 1H), 4.03(s, 3H), 4.00-3.70(m, 2H), 2.80(s,3H), 2.56-2.52(d, 1H), 2.12-1.72(m, 4H), 1.34(d, 3H), 1.00(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 641 [M+H]<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 52: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 5-aminoindano en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (172mg, 9%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.09(s, 1H), 10.57(s, 1H), 8.94(m, 1H), 8.74(m, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(m, 2H), 8.43(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.45(s, 4H), 7.16(m, 3H), 4.58(m,1H), 4.42(m, 2H), 3.93(m, 3H), 3.66(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.06(m, 7H), 1.97(m, 2H), 1.30(d, 3H), 0.95(s, 9H)  
15 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 602 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 53: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-6-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

20 <Paso 5> Preparación de 7-fluoro-6-nitro-N-(quinolin-6-il)quinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 6-aminoquinolina en lugar de metilamina en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (578mg, 78%).

25 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 336 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 6> Preparación de 7-metoxi-6-nitro-N-(quinolin-6-il)quinazolin-4-amina

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 5> en lugar de (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 6> para obtener el compuesto del título (189mg, 32%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.4(s, 1H), 9.34(s, 1H), 9.32(d, 1H), 8.72(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.16(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.51(m, 2H), 4.07(s, 3H)  
35 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 348 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de 7-metoxi-N4-(quinolin-6-il)quinazolin-4,6-diamina

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 6> en lugar de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (55mg, 32%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 318 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(7-metoxi-4-(quinolin-6-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 7> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (76mg, 62%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 714 [M+H]<sup>+</sup>

50 <Paso 9> Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-6-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida

55 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 8> en lugar de tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoil}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (15mg, 23%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.0(s, 1H), 9.63(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.48(q, 1H), 7.30(s, 1H), 4.78(m, 1H), 4.53(d, 1H), 4.02(s, 3H), 3.75(m, 2H), 2.97(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.00(m, 4H), 1.11(d, 3H), 0.96(s, 9H)  
60 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 614 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 54: Preparación de (S)-N-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

65 <Paso 5> Preparación de 7-fluoro-N-(1H-indazol-5-il)-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 5-aminoindazole en lugar de metilamina en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (710mg, 99%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 325 [M+H]<sup>+</sup>

5

<Paso 6> Preparación de N-(1H-indazol-5-il)-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 5> en lugar de (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 6> para obtener el compuesto del título (158mg, 21%).

10

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.29(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.42(m, 3H), 4.01(s, 3H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 337 [M+H]<sup>+</sup>

15

<Paso 7> Preparación de 7-metoxi-N4-(quinolin-6-il)quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 6> en lugar de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (87mg, 60%).

20

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 307 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 7> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (143mg, 72%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 703 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 9> Preparación de (S)-N-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 8> en lugar de tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoil}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (23mg, 19%).

35

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.4(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.68(d, 2H), 8.50(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.49(s, 1H), 5.62(m, 1H), 4.59(d, 1H), 4.06(s, 3H), 3.81(m, 2H), 2.97(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.01(m, 4H), 1.10(d, 3H), 0.94(s, 9H)

40

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 602 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 55: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (100mg, 5%).

45

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 8.91(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.65(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.12(m, 2H), 4.69(s, 1H), 4.07(s, 3H), 3.84(d, 2H), 3.82(m, 1H), 3.51(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.18(m, 5H), 1.50(d, 3H), 1.10(s, 9H)

50

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 580 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 56: Preparación de (S)-N-(4-(4-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-cloroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (15mg, 8%).

55

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 8.88(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.73(d, 2H), 7.36(d, 2H), 7.22(s, 1H), 4.68(m, 1H), 4.07(m, 3H), 3.96(m, 2H), 2.65(m, 5H), 2.21(m, 6H), 1.48(m, 5H), 1.28(m, 2H), 1.11(s, 9H), 1.00(m, 5H)

60

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 596 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 57: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(3-metoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-metoxianilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (55mg, 67%).

65

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 8.56(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.31-7.23(m, 3H), 7.19(s, 1H), 6.71-6.68(m, 1H), 4.90-4.89(m, 1H), 4.66-4.63(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.74-3.70(m, 1H), 2.80(s,3H), 2.52(br, 2H), 2.15-2.10(m, 4H), 1.34(d, 3H), 0.98(s, 9H)

5 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 591 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 58: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(2,4-diclorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2,4-dicloro anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (78mg, 70%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.15(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.65(d, 1H), 7.88(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.27(s, 1H), 4.89-4.86(m, 1H), 4.66-4.63(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.99-3.91(m, 1H), 2.88(s,3H), 2.60-2.55(m, 1H), 2.08-1.96(m, 4H), 1.34(d, 3H), 1.00(s, 9H)

15 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 630 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 59: Preparación de (S)-N-(4-(2,6-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

20 <Paso 5> Preparación de N-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 2,6-difluoroanilina en lugar de metilamina en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (378mg, 54%).

25 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.69(s, 1H), 7.99(d, 1H), 7.67(br.s, 2H), 7.05(s, 1H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 321 [M+H]<sup>+</sup>

30 <Paso 6> Preparación de N-(2,6-difluorofenil)-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 5> en lugar de (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 6> para obtener el compuesto del título (134mg, 34%).

35 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.3(br. s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.25(m, 2H), 4.06(s, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 333 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de N4-(2,6-difluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4,6-diamina

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 6> en lugar de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (85mg, 70%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 303 [M+H]<sup>+</sup>

45 <Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-(2,6-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 7> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (118mg, 60%).

50 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 698 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 9> Preparación de (S)-N-(4-(2,6-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

55 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 8> en lugar de tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoil)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoil}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (12mg, 12%).

60 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.61(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.07(br.d, 1H), 7.39(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.20(t, 2H), 4.78(m, 1H), 4.53(d, 1H), 4.01(s, 3H), 3.73(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.98(m, 4H), 1.16(d, 3H), 0.97(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 598 [M+H]<sup>+</sup>

65 **Ejemplo 60: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

<Paso 5> Preparación de N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina en lugar de metilamina en el <Paso 5> para obtener el compuesto del título (762mg, 87%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 397 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 6> Preparación de N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-amina

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 5> en lugar de (7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 6> para obtener el compuesto del título (212mg, 27%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.92(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.04(br.s, 2H), 7.32(s, 1H), 4.02(s, 3H)

15 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 409 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-7-metoxiquinazolin-4,6-diamina

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 6> en lugar de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (148mg, 75%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 379[M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilcarbamoi)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 7> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (207mg, 69%).

30 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 775 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 9> Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 8> en lugar de tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoi}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (43mg, 24%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.53(br. d, 2H), 8.81(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.21(s, 1H), 6.92(d, 2H), 4.75(m, 1H), 4.52(d, 1H), 3.98(s, 3H), 3.72(m, 2H), 3.11(m, 4H), 2.98(d, 1H), 2.48(m, 4H), 2.35(q, 2H), 2.18(s, 3H), 1.96(m, 4H), 1.11(d, 3H), 1.02(t, 3H), 0.96(s, 9H)

40 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 675 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 61: Preparación de (S)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3,4-(metilendioxi)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (71mg, 8%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 8.84(s, 1H), 8.56(m, 2H), 8.37(s, 1H), 8.20(m, 3H), 7.38(m, 3H), 7.21(m, 2H), 7.01(d, 1H), 6.83(d, 1H), 5.98(s, sH), 4.68(s, 1H), 4.03(s, 3H), 3.88(m, 3H), 2.64(s, 3H), 2.42(m, 3H), 2.20(m, 2H), 1.46(d, 3H), 1.29(m, 1H), 1.10(s, 9H)

50 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 606 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 62: Preparación de diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-3-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

55 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-aminoquinolina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (57mg, 7%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.75(s, 1H), 9.92(s, 1H), 9.39(s, 1H), 9.21(d, 2H), 8.91(s, 2H), 8.62(m, 2H), 7.84(t, 2H), 7.69(dt, 2H), 7.53(s, 1H), 4.90(m, 2H), 4.60(d, 2H), 4.15(s, 3H), 4.10(m, 1H), 3.73(m, 2H), 2.26(m, 2H), 1.98(m, 3H), 1.34(d, 3H), 1.01(s, 9H)

60 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 613 [M+H]<sup>+</sup>

65

**Ejemplo 63: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-5-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 5-aminoquinolina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (38mg, 50%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 8.92(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.22(d, 1H), 8.05-8.02(m, 1H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.07(s, 1H), 4.90-4.89(m, 1H), 4.66-4.63(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.74-3.70(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.52(br, 2H), 2.15-2.10(m, 4H), 1.34(d, 3H), 0.98(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 612 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 64: Preparación de diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-dimetilamino)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-dimetilanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (68mg, 80%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.40(brs, 1H), 9.86(s, 1H), 9.61(brs, 1H), 9.11(s, 1H), 8.94(brs, 1H), 8.80(s, 1H), 8.62(d, 1H), 7.59-7.54(m, 3H), 7.28(brs, 2H), 4.83-4.79(m, 1H), 4.53-4.51(m, 1H), 4.06(s, 3H), 4.01-3.98(m, 1H), 3.80-3.71(m, 2H), 3.03(s, 6H), 2.48(s, 3H), 2.30-1.90(m, 4H), 1.35(d, 3H), 1.01(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 604 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 65: Preparación de diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(pirrolidin-1-il)bencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (75mg, 9%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.25(s, 1H), 9.82(s, 1H), 9.23(m, 1H), 9.06(s, 1H), 8.83(m, 1H), 8.73(s, 1H), 8.59(d, 1H), 7.39(d, 2H), 6.60(d, 2H), 4.78(m, 1H), 4.53(d, 1H), 4.10(s, 3H), 3.97(m, 1H), 3.25(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.26(m, 1H), 1.97(m, 9H), 1.34(d, 3H), 1.16(s, 9H)

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

**Ejemplo 66: Preparación de diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(piperidin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(piperidin-1-il)bencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (5mg, 7%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.42(s, 1H), 9.85(s, 1H), 9.39(m, 1H), 8.87(s, 1H), 8.60(m, 1H), 8.57(s, 1H), 8.48(d, 1H), 7.26(s, 1H), 4.79(m, 1H), 4.49(d, 1H), 4.01(s, 3H), 3.81(m, 12H), 3.42(m, 5H), 2.01(m, 9H), 1.89(m, 3H), 1.34(d, 3H), 0.99(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 645 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 67: Preparación de diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (334mg, 34%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.33(m, 2H), 9.83(s, 1H), 9.65(br, 1H), 9.09(s, 1H), 8.90(br, 1H), 8.76(s, 1H), 8.60(d, 1H), 7.51-7.46(m, 3H), 7.07(d, 2H), 4.80-4.76(m, 1H), 4.50(d, 1H), 4.04(s, 3H), 3.97-3.79(m, 5H), 3.47(d, 2H), 3.17-3.14(m, 4H), 2.79(d, 3H), 2.47-2.42(m, 4H), 2.26-1.97(m, 4H), 1.33(d, 3H), 0.99(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 660 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 68: Preparación de diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-dietilamino)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-dietilanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (89mg, 83%).



<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.70(s, 1H), 8.94(brs, 1H), 9.11(s, 1H), 8.94(brs, 1H), 8.80(s, 1H), 8.62(d, 1H), 7.59-7.54(m, 3H), 7.28(brs, 2H), 4.83-4.79(m, 1H), 4.53-4.51(m, 1H), 4.06(s, 3H), 4.01-3.98(m, 1H), 3.80-3.71(m, 2H), 3.35(q, 4H), 2.48(s, 3H), 2.30-1.90(m, 4H), 1.35(d, 3H), 1.17(t, 6H), 1.01(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 632 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 69: Preparación de (S)-N-(4-(4-acetamidofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó N-(4-amino-fenil)-acetamida en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (89mg, 83%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO): δ 9.91(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.62(d, 2H), 7.54(d, 2H), 7.24(s, 1H), 4.78-4.74(m, 1H), 4.53(d, 1H), 3.81-3.71(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.98(q, 1H), 2.18(s, 3H), 2.13-2.97(m, 4H), 1.23(s, 1H), 1.09(d, 3H), 0.96(s, 9H).

**Ejemplo 70: Preparación de diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida etilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenilamino)-7-**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (8mg, 51 %).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO): δ 9.86(s, 1H), 9.61(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.08-8.10(d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.96-7.98(br, 1H), 7.55-7.58(d, 1H), 7.28(s, 1H), 4.77(m, 1H), 4.52-4.55(d, 1H), 4.01(s, 3H), 3.65-4.01(m, 2H), 3.15(m, 1H), 2.87(m, 4H), 2.35-2.42(q, 2H), 2.23(s, 3H), 1.98-2.11(m, 8H), 1.16-1.20(d, 3H), 1.00-1.05(t, 3H), 0.97(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 742.41 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 71: Preparación de diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (32mg, 55%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 8.84(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.07(t, 1H), 4.69(s, 1H), 4.07(s, 3H), 3.99-3.82(m, 2H), 3.18-3.10(m, 4H), 2.79-2.75(m, 4H), 2.62(q, 2H), 2.40(s, 3H), 2.30-2.03(m, 6H), 1.31(d, 3H), 1.20(d, 3H), 1.10(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 692 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 72: Preparación de (S)-N-(4-((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (2.7mg, 25%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.67(s, 1H), 9.55(br, 1H), 9.14(s, 1H), 8.92(br, 1H), 7.63(d, 2H), 7.53(s, 1H), 6.98(d, 2H), 4.84-4.80(m, 1H), 4.50(d, 1H), 4.11(s, 3H), 3.92(m, 7H), 3.85(m, 2H), 3.67(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.03-1.95(m, 4H), 1.30(d, 3H), 0.98(s, 9H)

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 695 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 73: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-aminopiridina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (3mg, 15%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 9.80(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.51(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.28(s, 1H), 4.89(m, 1H), 4.67-4.64(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.99-3.96(m, 2H), 2.80(s, 3H), 2.50(m, 1H), 2.09-2.02(m, 4H), 1.34(d, 3H), 0.98(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 563 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 74: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-amino-N-metil-benzamida en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (44mg, 43%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, MeOD): δ 8.87(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.95-7.81(m, 4H), 7.22(s, 1H), 4.79(s, 1H), 4.69(s, 1H), 4.06(s, 3H), 3.93-3.87(m, 2H), 3.71-3.67(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.33-1.83(m, 4H), 1.35(d, 3H), 1.03(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 619 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 75: Preparación de (S)-N-(4-(5-acetamino-2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

<Paso 4> Preparación de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona

Se disolvió 7-fluoro-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (60g, 287 mmol) obtenida en el <Paso 3> de Ejemplo 3 en DMSO (600 mL) y se le añadió gota a gota metóxido de sodio (46.5g, 861 mmol) en un baño de agua. 30 minutos después, se añadió lentamente KOTMS (147g, 1150 mmol) al baño de agua, y se sometió la mezcla a una reacción por un día. Luego, se neutralizó la mezcla con una solución 2N de HCl. A continuación, se filtró y seco el sólido así obtenido, para obtener el compuesto del título (48g, 76%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.51(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.41(s, 1H), 4.03(s, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 222 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 5 > Preparación de 4-cloro-7-metoxi-6-nitroquinazoline

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 4> en lugar de 7-fluoro-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona en el <Paso 4>, para obtener el compuesto del título (332mg, 61%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.14(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.81(s, 1H), 4.12(s, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 240 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 6> Preparación de N-(4-cloro-3-(7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-ilamino)fenil)acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 5> en lugar de 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina en el <Paso 5> y N-(3-amino-4-clorofenil)acetamida en lugar de metilamina para obtener el compuesto del título (455mg, 98%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.3(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.91(br. s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.54(s, 2H), 4.10(s, 3H), 2.06(s, 3H) MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 389 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 7> Preparación de N-(3-(6-amino-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-4-clorofenil)acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 6> en lugar de 7-metoxi-6-nitroquinazolin-4-il)metilamina en el <Paso 7> para obtener el compuesto del título (42mg, 10%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.1(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.43(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.07(s, 1H), 5.36(br.s, 2H), 3.95(s, 3H), 2.04(s, 3H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 359 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 8> Preparación de tert-butil(S)-1-((S)-1-((S)-2-(4-(5-acetamido-2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilcarbamoi)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 7> en lugar de 7-metoxi-N4-metilquinazolin-4,6-diamina en el <Paso 8> para obtener el compuesto del título (74mg, 86%).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 754 [M+H]<sup>+</sup>

<Paso 9> Preparación de (S)-N-(4-(5-acetamino-2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23, excepto porque se usó el compuesto obtenido en el <Paso 8> en lugar de tert-butiléster del ácido (1-{1-[2-(7-metoxi-4-metilaminoquinazolin-6-ilcarbamoi)pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetilpropilcarbamoi}etil)metilcarbámico en el <Paso 9> para obtener el compuesto del título (5mg, 7%).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.1(s, 1H), 9.68(s, 1H), 9.60(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.26(s, 1H), 4.77(m, 1H), 4.53(d, 1H), 4.01(s, 3H), 3.74(m, 2H), 3.04(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.90(m, 4H), 1.12(d, 3H), 0.97(s, 9H)  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 654 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 76: Preparación de (S)-N-(4-(4-benzamidofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó N-(4-aminofenil)-benzamida en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (10mg, 19%).

10 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.62(br, 1H), 8.88(br, 1H), 8.59(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.89-7.87(m, 2H), 7.73-7.64(m, 4H), 7.54-7.45(m, 3H), 7.18(s, 1H), 4.86-4.84(m, 1H), 4.63(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.72(m, 2H), 3.09(q, 1H), 2.41(s, 3H), 2.10-1.95(m, 4H), 1.33(d, 3H), 1.03(s, 9H).

**Ejemplo 77: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-(ciclohexilmetil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó ciclohexilmetanamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (530 mg, 4 %).

20 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.59(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.88(d, 1H), 6.97(s, 1H), 5.78(m, 1H), 4.85(m, 1H), 4.61(d, 1H), 3.99(s, 3H), 3.70(m, 2H), 3.09(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.11-1.98(m, 4H), 1.75(m, 6H), 1.33(d, 3H), 1.19(m, 5H), 1.03(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 582 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 78: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((2-cloropiridin-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-cloropiridin-3-amina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (20 mg, 0.3 %).

30 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.86(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.45(m, 1H), 8.03(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.43(s, 1H), 4.81(m, 3H), 4.52(d, 1H), 4.08(s, 3H), 3.95(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.47(m, 1H), 2.14-1.89(m, 4H), 1.33(d, 3H), 1.00(s, 9H).

35 MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 597 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 79: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((6-cloropiridin-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 6-cloropiridin-3-amina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (45 mg, 8 %).

45 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.84(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.51(m, 1H), 7.99(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.39(d, 1H), 4.85(m, 3H), 4.52(d, 1H), 4.11(s, 3H), 3.95(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.39(m, 1H), 2.13(m, 4H), 1.29(d, 3H), 1.02(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 597 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 80: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

50 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-bromo-2-cloroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (112 mg, 5 %).

55 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.88(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.61(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.50(d, 1H), 4.81(m, 1H), 4.51(d, 1H), 4.07(s, 3H), 3.95(m, 1H), 3.77-3.71(m, 2H), 2.45(d, 3H), 2.01-1.89(m, 4H), 1.34(d, 3H), 1.00(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 674 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 81: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((2,3-diclorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

60 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2,3-dicloroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (65 mg, 5 %).

65

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 9.88(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.60(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.52(m, 1H), 4.81(m, 1H), 4.52(d, 1H), 3.95(m, 3H), 3.71(m, 2H), 2.47(d, 3H), 2.14-1.89(m, 4H), 1.33(d, 3H), 1.00(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 630 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 82: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((2-bromo-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (92 mg, 3 %).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 9.87(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.60(d, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.45-7.39(m, 2H), 4.80(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.07(s, 3H), 3.94(m, 1H), 3.69(m, 2H), 2.48(d, 3H), 2.13-1.79(m, 4H), 1.33(d, 3H), 1.00(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 658 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 83: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-feniletanamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (138 mg, 3 %).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d6): δ 9.98(br, 1H), 9.77(s, 1H), 9.37(br, 1H), 8.87(s, 2H), 8.80(s, 1H), 8.59(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.24(m, 5H), 4.78(m, 1H), 4.51(d, 1H), 4.02(s, 3H), 3.38(m, 2H), 2.97(t, 2H), 2.48(t, 2H), 2.01(m, 4H), 1.33(d, 3H), 1.00(s, 9H).

MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 590 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 84: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((6-(prop-2-in-1-iloxi)piridin-3-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 6-(prop-2-in-1-iloxi)piridin-3-amina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (71.6 mg, 60 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9.81 (brs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60-8.57 (d, 1H), 8.03-8.02 (d, 1H), 7.70-7.67 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.55-6.53 (d, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.78-4.77 (m, 2H), 4.55-4.52 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.36-1.33 (d, 3H), 1.01 (s, 9H)

**Ejemplo 85: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-((3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (197 mg, 83 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) : δ 11.33 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.61-8.58(d, 1H), 7.53-7.48 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 7.16-7.09 (t, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.54-4.51 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.35-1.33 (d, 3H), 1.00 (s, 9H)

**Ejemplo 86: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (130 mg, 74 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) : δ 10.83 (brs, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.30 (brs, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62-8.60 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.62-7.59 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32-7.29 (d, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.54-4.51 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 4H), 3.23-3.15 (m, 4H), 2.85-2.84 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.35-1.33 (d, 3H), 0.95 (s, 9H)

MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 694 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 87: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (1 g, 68 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.73 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37-8.32 (t, 1H), 7.91-7.88 (d, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.48-7.45 (dd, 1H), 4.89-4.86 (dd, 1H), 4.65-4.61 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99-3.96 (q, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.14-3.07 (q, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.35-1.33 (d, 3H), 1.05 (s, 9H)

5 **Ejemplo 88: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(1H-imidazol-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (13 mg, 23 %).

10 MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 628 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 89: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(3-(2-fluorofenil)ureido)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 1-(2-fluorofenil)urea en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (42 mg, 41 %).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) : δ 9.74 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63-8.60 (d, 1H), 8.20-8.17 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37-7.14 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.55-4.53 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.34-1.32 (d, 3H), 1.02 (s, 9H)

**Ejemplo 90: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-morfolino)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-morfolinoanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (45 mg, 1 %).

30 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.64(s, 1H), 8.94(br, 1H), 8.56(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.25(s, 1H), 6.64(d, 2H), 4.86(m, 1H), 4.62(d, 1H), 3.99(s, 3H), 3.95(m, 1H), 3.86(m, 4H), 3.69(m, 2H), 3.14(m, 4H), 2.41(s, 3H), 2.03(m, 4H), 1.32(d, 3H), 1.02(s, 9H).

MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 647 [M+H]<sup>+</sup>

35 **Ejemplo 91: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamida)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-propin-1-iloxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(2-propin-1-iloxi)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (20mg, 25%).

40 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.28 (brs, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.46 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.91 (brs, 1H), 8.80 (brs, 1H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99-3.63 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.17-1.91 (m, 4H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H).

MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 616 [M+H]<sup>+</sup>

45 **Ejemplo 92: Preparación de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

50 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (106 mg, 3.8 %).

55 <sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.50(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.68-7.63(m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.05(s, 1H), 6.93(d, 1H), 4.71(dd, 1H), 4.47(d, 1H), 3.88-3.79(m, 4H), 3.60-3.58(m, 1H), 2.97-2.91(m, 5H), 2.61(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.22(d, 3H), 2.03-1.85(m, 9H), 1.18(d, 3H), 0.89-0.79(m, 10H), 0.39(q, 2H), 0.02(q, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 735 [M+H]<sup>+</sup>

60 **Ejemplo 93: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamida)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-metil-4-oxo-4H-chromen-7-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 7-amino-2-metil-4H-cromen-4-ona en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (18mg, 12%).

MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 644 [M+H]<sup>+</sup>

65 **Ejemplo 94: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamida)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-oxoindolin-5-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 5-aminoindolin-2-ona en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (20mg, 15%).  
MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 617 [M+H]<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 95: Preparación de (S)-N-(4-((3-cloro-4-morfolinofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-morfolinoanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (85 mg, 3.4 %).  
MS(ESI<sup>+</sup>, m/z): 682 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Ejemplo 96: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(piperidin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (48 mg, 8 %).  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 679 [M+H]<sup>+</sup>

20 **Ejemplo 97: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (15 mg, 6 %).  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 722 [M+H]<sup>+</sup>

30 **Ejemplo 98: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-propil-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(4-propilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (15 mg, 6 %).  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 722 [M+H]<sup>+</sup>

35 **Ejemplo 99: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(dietilamino)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 2-cloro-N'-N'-dietilbenceno-1,4-diamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (14 mg, 6 %).  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 667 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo 100: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (40 mg, 7 %).

50 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9.69 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88-7.91 (d, 1H), 7.66-7.71 (dd, 1H), 7.45-7.48 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99-7.06 (t, 1H), 4.75-4.78 (m, 1H), 4.52-4.55 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.23-2.25 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.94-2.17 (m, 4H), 1.12-1.14 (d, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.83-0.85 (m, 1H), 0.47-0.49 (m, 2H), 0.02-0.11 (m, 2H)  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 718 [M+H]<sup>+</sup>

55 **Ejemplo 101: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((3,5-dicloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3,5-dicloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (147 mg, 7 %).

60 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) : δ 9.87 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.85-7.94 (m, 2H), 7.71-7.74 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.47-4.80 (m, 1H), 4.52-4.56 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.72-3.79 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.93-2.08 (m, 4H), 1.11-1.13 (d, 3H), 0.97 (s, 9H)  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 737 [M+H]<sup>+</sup>

65 **Ejemplo 102: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (226 mg, 7 %).

5 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) : δ 9.71 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70-8.71 (d, 1H), 8.56-8.58 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.86-7.92 (m, 3H), 7.65-7.69 (dd, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.76-4.79 (m, 1H), 4.52-4.56 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.76-4.79 (m, 1H), 4.52-4.56 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.91-2.09 (m, 4H), 1.12-1.19 (d, 3H), 0.97 (s, 9H)  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 703 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Ejemplo 103: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((4-([1,4'-bipiperidina]-1'-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida**

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-([1,4'-bipiperidina]-1'-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (23 mg, 5 %).  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 728 [M+H]<sup>+</sup>

20 **Ejemplo 104: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(piperidin-1-ilmetil)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (30 mg, 6 %).

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) : δ 9.67 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85-7.88 (d, 1H), 7.65-7.68 (d, 2H), 7.23-7.26 (m, 4H), 4.79 (m, 1H), 4.55-4.74 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.98-3.00 (m, 1H), 2.34 (br, s, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.98-2.08 (m, 4H), 1.47-1.49 (br, 4H)  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 659 [M+H]<sup>+</sup>

30 **Ejemplo 105: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3,5-dicloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (20 mg, 7 %).

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) : δ 9.52-9.54 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89-7.92 (d, 1H), 7.49-7.52 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.91-6.94 (d, 2H), 4.76-4.78 (m, 1H), 4.52-4.55 (d, 1H), 3.66-3.77 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.02-3.05 (q, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 4H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.12-1.14 (d, 3H), 0.97 (s, 9H) MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 743 [M+H]<sup>+</sup>

40 **Ejemplo 106: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (32 mg, 7 %).  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 659 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 107: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida

50 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(4-metilpiperidin-1-il)ciclohexanamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (16 mg, 5 %).  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 665 [M+H]<sup>+</sup>

55 **Ejemplo 108: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (34 mg, 8 %).  
MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 724 [M+H]<sup>+</sup>

60 **Ejemplo 109: Preparación de clorhidrato de (2S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida**

65 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(1-metilpiperidin-3-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (18 mg, 3 %).

MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 659 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 110: Preparación de clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolizina-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (62 mg, 9 %).

MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 743 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 111: Preparación de clorhidrato de (S)-N-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 4-((1H-imidazol-1-il)metil)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (17 mg, 5 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO) : δ 9.84 (brs, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59-8.63 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.54 (s, 3H), 7.34-7.37 (d, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.75-4.79(m, 1H), 4.52-4.55 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.95-4.06 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.92-2.14 (m, 4H), 1.34-1.36 (d, 3H)

MS (ESI<sup>+</sup>,m/z): 642 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 112: Preparación de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidina-2-carboxamida**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (48 mg, 1.9 %).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.64(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.34-7.31(m, 1H), 7.22(s, 1H), 6.97(t, 1H), 4.88-4.85(m, 1H), 4.63(d, 1H), 4.02-3.97(m, 4H), 3.73-3.71(m, 1H), 3.13-3.09(m, 4H), 2.65-2.63(m, 4H), 2.42(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.19-2.00(m, 5H), 1.33(d, 3H), 1.04(s, 9H).

MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 678 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 113: Preparación de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(pirrolidina-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida**

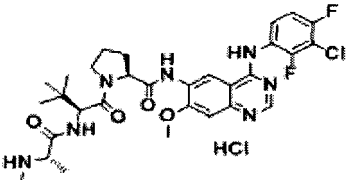
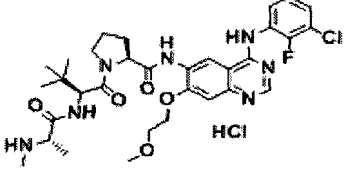
Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto porque se usó 3-cloro-4-(pirrolidina-1-il)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en el <Paso 4> para obtener el compuesto del título (71 mg, 2.8 %).

<sup>1</sup>H RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.64(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.22(s, 1H), 6.93(d, 1H), 4.86(d, 1H), 4.62(dd, 1H), 4.08-4.02(m, 4H), 3.74(m, 1H), 3.37-3.34(m, 4H), 3.10(q, 1H), 2.42(s, 3H), 2.15-1.93(m, 9H), 1.33(d, 3H), 1.04(s, 9H).

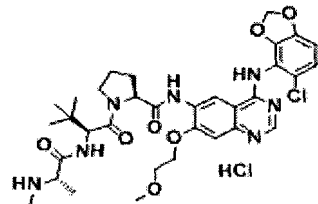
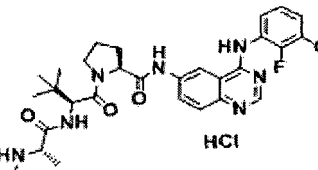
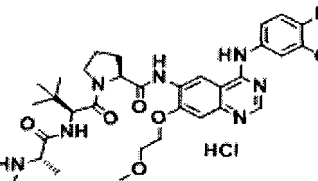
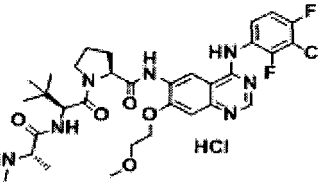
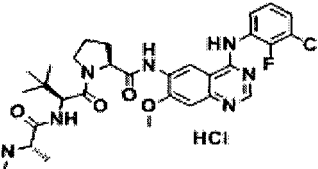
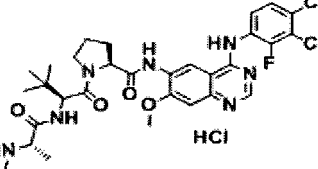
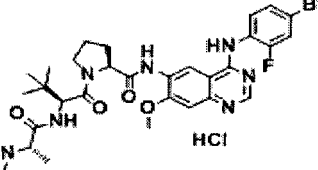
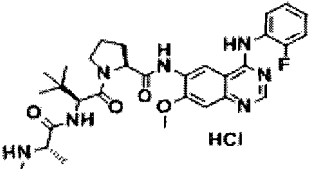
MS (ESI<sup>+</sup>, m/z): 665 [M+H]<sup>+</sup>

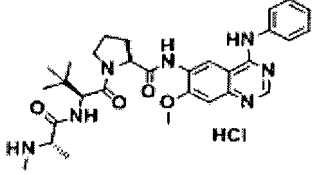
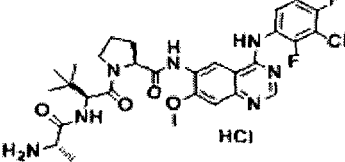
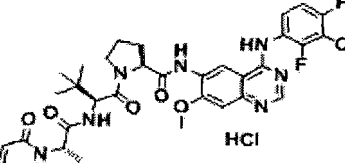
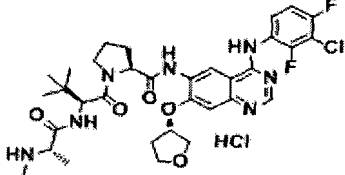
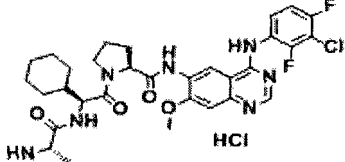
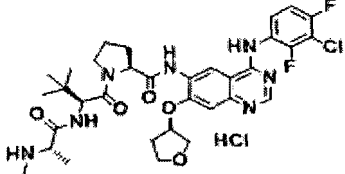
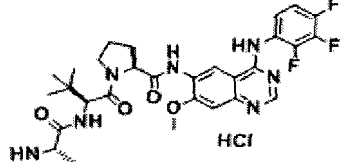
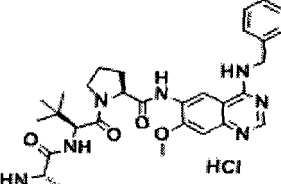
Los compuestos obtenidos en los ejemplos 1 a 113 son representados mediante la siguiente fórmula estructural, como se muestra en la tabla 1 a continuación.

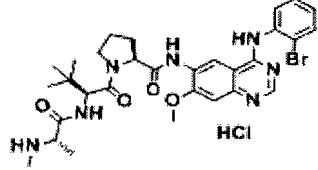
<Tabla>

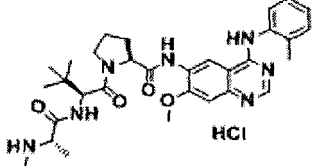
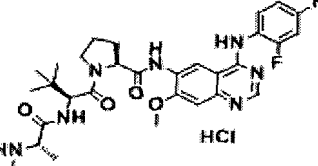
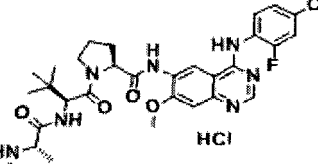
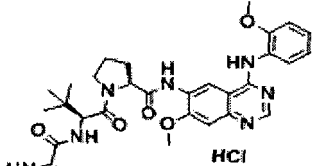
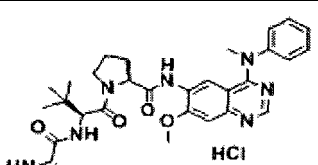
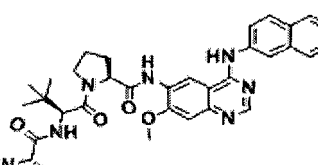
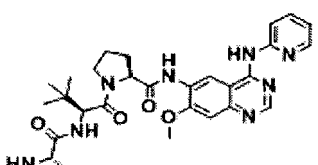
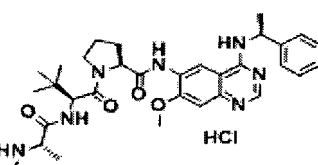
Ejemplo	Nombre	Fórmula
1	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida	
2	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidina-2-carboxamida	

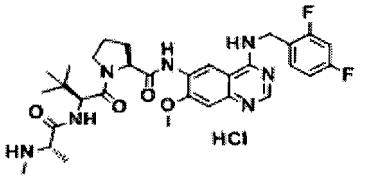
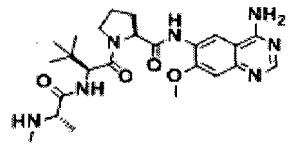
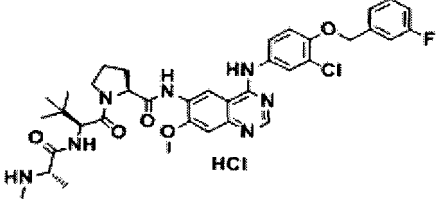
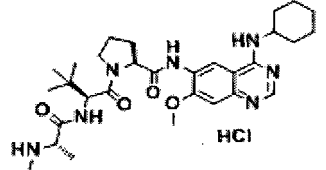
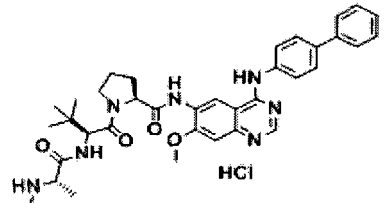
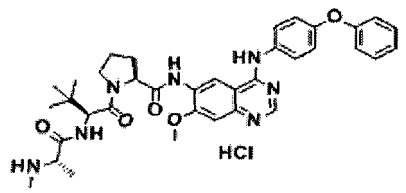
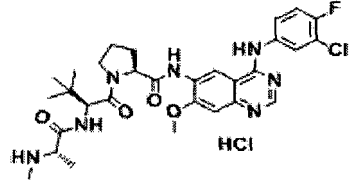
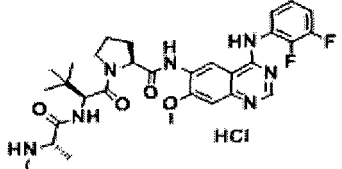


Ejemplo	Nombre	Fórmula
3	Clorhidrato de (S)-N-(4-(5-clorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
4	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
5	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
6	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
7	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
8	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
9	Clorhidrato de (S)-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
10	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	

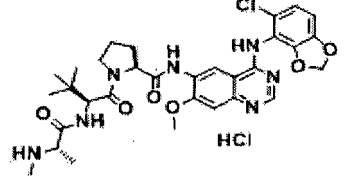
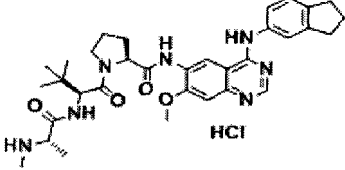
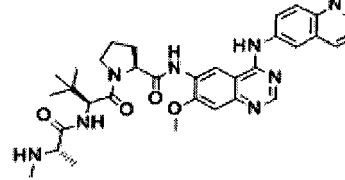
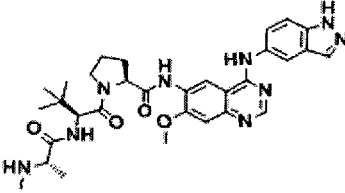
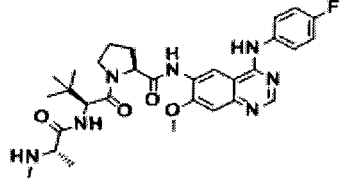
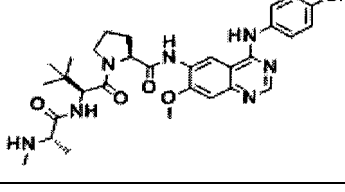
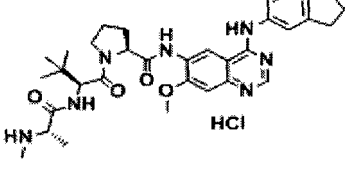
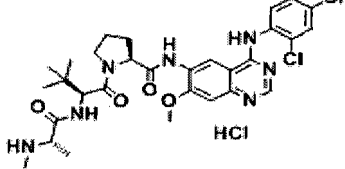
Ejemplo	Nombre	Fórmula
11	Clorhidrato de (S)-N-(4-fenilamino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
12	Clorhidrato de (S)-1-((S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
13	Clorhidrato de (S)-1-((S)-2-((S)-2-acrilamidopropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
14	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-((S)-tetrahydrofurano-3-iloxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
15	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-carboxamida	
16	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-((R)-tetrahydrofurano-3-iloxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
17	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
18	Clorhidrato de (S)-N-(4-(bencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	

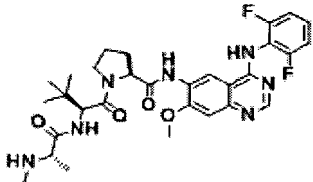
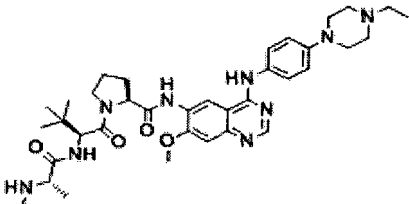
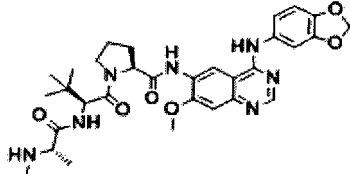
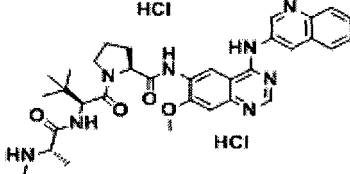
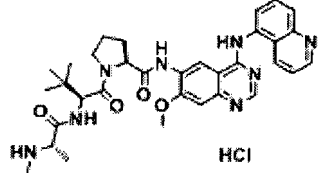
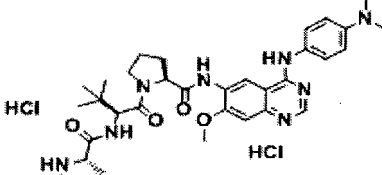
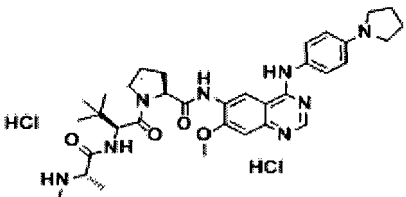
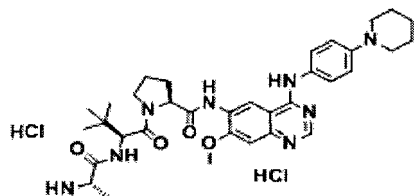
Ejemplo	Nombre	Fórmula
19	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
20	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidín-2-carboxamida	
21	Clorhidrato de (S)-N-(4-(2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
22	Clorhidrato de (S)-N-(4-(2-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
23	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
24	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piperidin-1-il)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
25	(S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidín-2-carboxamida	
26	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)piperidin-3-carboxamida	

Ejemplo	Nombre	Fórmula
27	Clorhidrato de (S)-N-(4-(o-toluidino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
28	Clorhidrato de (S)-N-(4-(2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
29	Clorhidrato de (S)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
30	Clorhidrato de (S)-N-(4-(2-metoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
31	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metil(fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
32	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(naftalen-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
33	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
34	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((S)-1-fenilmetilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Nombre	Fórmula
35	Clorhidrato de (S)-N-(4-(2,4-difluorobencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
36	(S)-N-(4-amino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
37	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
38	Clorhidrato de (S)-N-(4-(ciclohexilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
39	Clorhidrato de (S)-N-(4-(bifenil-4-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
40	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
41	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
42	Clorhidrato de (S)-N-(4-(2,3-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Nombre	Fórmula
43	(S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
44	Clorhidrato de (S)-N-((S)-1-((S)-2-(4-((4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-metoxiquinazolinil-7-oxi)metil)piperidin)-1-carbonil)-1-pirrolidinil)-3,3-dimetiloxobutan-2-il)-2-(metilamino)propanamida	
45	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((2S,3R)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)-3-(prop-2-iniloxi)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
46	Clorhidrato de (2S,4R)-4-(benciloxi)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
47	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(2-morfolinofenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
48	(S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
49	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-metoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
50	Clorhidrato de (S)-N-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	

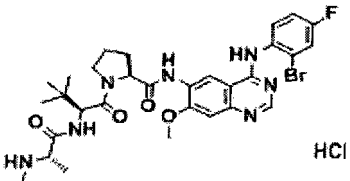
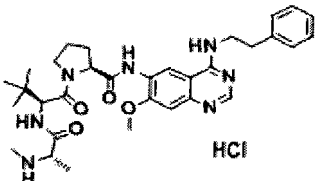
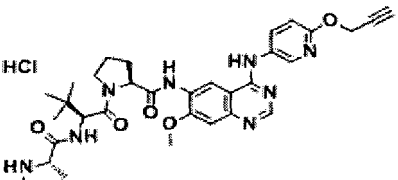
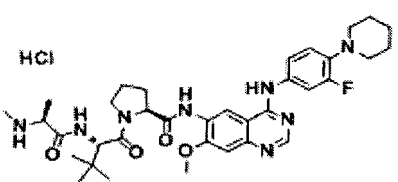
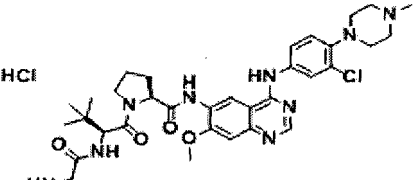
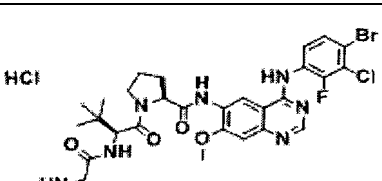
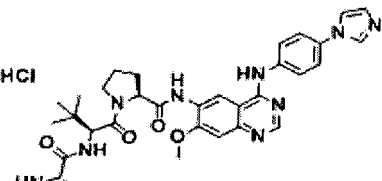
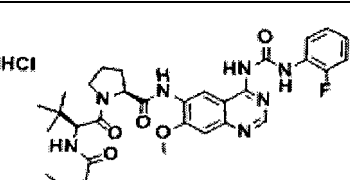
Ejemplo	Nombre	Fórmula
51	Clorhidrato de (S)-N-(4-(5-clorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
52	Clorhidrato de (S)-N-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
53	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-6-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
54	(S)-N-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
55	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
56	(S)-N-(4-(4-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
57	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(3-metoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
58	Clorhidrato de (S)-N-(4-(2,4-diclorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	

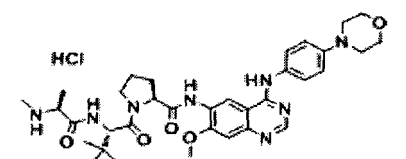
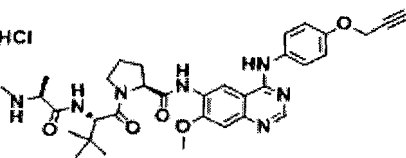
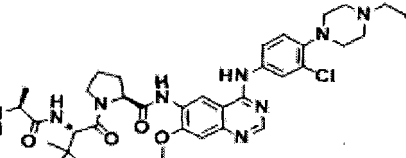
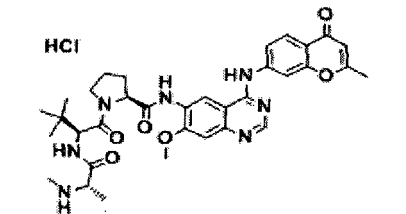
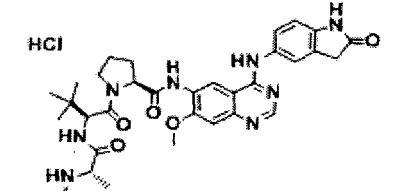
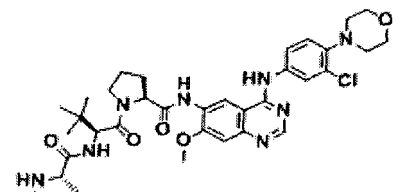
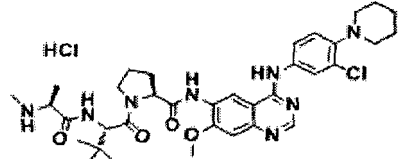
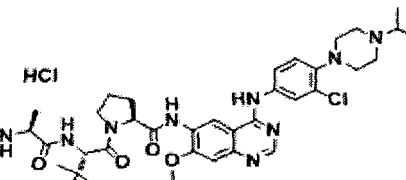
Ejemplo	Nombre	Fórmula
59	(S)-N-(4-(2,6-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
60	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
61	(S)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
62	Diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-3-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
63	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-5-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
64	Diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-dimetilamino)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
65	Diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
66	Diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(piperidin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	



Ejemplo	Nombre	Fórmula
67	Diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
68	Diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(4-dietilamino)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
69	(S)-N-(4-(4-acetamidofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
70	Diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
71	Diclorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
72	(S)-N-(4-((1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
73	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)quinazolin-6-y1)pirrolidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Nombre	Fórmula
74	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
75	(S)-N-(4-(5-acetamino-2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
76	(S)-N-(4-(4-benzamidofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
77	Clorhidrato de (S)-N-(4-((ciclohexilmetil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
78	Clorhidrato de (S)-N-(4-((2-cloropiridin-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
79	Clorhidrato de (S)-N-(4-((6-cloropiridin-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
80	Clorhidrato de (S)-N-(4-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
81	Clorhidrato de (S)-N-(4-((2,3-diclorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Nombre	Fórmula
82	Clorhidrato de (S)-N-(4-((2-bromo-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
83	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
84	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((6-(prop-2-in-1-iloxi)piridin-3-il)-amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
85	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-((3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
86	Clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
87	Clorhidrato de (S)-N-(4-((4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
88	Clorhidrato de (S)-N-(4-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
89	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(3-(2-fluorofenil)ureido)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Nombre	Fórmula
90	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
91	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamida)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(2-propin-1-iloxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
92	(S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
93	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamida)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
94	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamida)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-oxoindolin-5-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
95	(S)-N-(4-((3-cloro-4-morfolinofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
96	Clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
97	Clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Nombre	Fórmula
98	Clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-propil-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
99	Clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(diethylamino)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
100	Clorhidrato de (S)-N-(4-((4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
101	Clorhidrato de (S)-N-(4-((3,5-dicloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
102	Clorhidrato de (S)-N-(4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
103	Clorhidrato de (S)-N-(4-((4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
104	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
105	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Nombre	Fórmula
106	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
107	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
108	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
109	Clorhidrato de (2S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
110	Clorhidrato de (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
111	Clorhidrato de (S)-N-(4-((4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
112	(S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida	
113	(S)-N-(4-((3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	

Se probaron los compuestos preparados de los ejemplos mediante ensayos biológicos, como sigue.

#### Ejemplo experimental 1: evaluación de actividad de caspasa

Se aplicaron células de cáncer de mama MDA-MB-231 (ATCC # HTB-26) en placas de 96 pozos a una densidad de  $1.0 \sim 1.5 \times 10^4$  células/pozo. Después de 24 horas, se trataron las células con los compuestos de prueba a una concentración de 0  $\mu$ M, 0.5  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 5  $\mu$ M, respectivamente, por 12 horas para caspasa 3/7 y por 16 horas para caspasa 9. Luego, se retiraron los medios y se lavaron las células dos veces con PBS a 4°C. Se trataron las células con una solución de las muestras de análisis y medio (1:1) en una cantidad de 140  $\mu$ L/pozo usando kit de ensayo Glo™ caspasa 9 (Cat#. G8210; Promega, EEUU) y kit de ensayo Glo™ caspasa 3/7 (Cat#. G8090; Promega, EEUU). Después de incubaron las células a 37°C por 2 horas, se midió la luminiscencia usando un lector múltiple Infinite™ M1000 (Tecan).

En la tabla 2 se muestran los valores de medición de compuestos representativos, y se usó como un control antagonista de IAP (Abbott).

Los valores fueron representados como "\*\*\*\*" para 6 veces o más, "\*\*\*" para 4 veces a menos de 6 veces, y "\*\*" para 1 vez a menos de 4 veces, comparado con los de líneas de células de cáncer de mama no tratadas, normales MDA-MB-231.

<Tabla 2>

Ejemplo	Caspasa-3	Caspasa-9	Ejemplo	Caspasa-3	Caspasa-9
Control	**	**	10	***	***
1	***	***	11	***	***
2	**	*	15	***	***
7	***	***	17	***	***
8	***	***	18	***	***
9	***	***	19	***	***

Como se muestra en la tabla 2, los compuestos de la presente invención incrementaron la actividad de caspasa, la cual juega papeles efectores claves en apoptosis de líneas de células de cáncer, para inducir apoptosis.

**Ejemplo experimental 2: evaluación de afinidad de unión**

Con objeto de analizar la afinidad de unión con el dominio BIR-3, se colocó XIAP BIR diluido previamente a 1.25  $\mu$ M, dentro de una placa negra de fondo redondo con 96 pozos a 5  $\mu$ L/pozo, y se le añadió 4F (AbuRPF-K(5-Fam)-NH<sub>2</sub>) diluido previamente a 0.0625  $\mu$ M, a 10  $\mu$ L/pozo bajo una condición de oscuridad. Al tiempo, XIAP BIR es un residuo aminoácido 241-356<sup>avo</sup> de proteína humana XIAP, que fue preparado transformando células de E. coli BL21 (DE3) con un vector recombinante preparado a partir del vector pET28a (Novagen) usando proceso estándar de clonación de ADN y método estándar PCR (véase Sambrook & Russell., Molecular cloning., capítulo 1. tercera edición).

Específicamente, se usó pET28a (+) vector (Novagen) para la introducción de un gen que expresa una proteína XIAP BIR3. Se amplificó XIAP BIR3 mediante PCR usando una mezcla de reacción que comprendía 1  $\mu$ L de cADN K562 (leucemia tipo linoblasto de sangre humana) como un patrón, MgCl<sub>2</sub> 1.5mM, dNPTs 0.2mM, cebadores PCR sentido y antisentido 0.4mM (SEQ ID NOs. 1 y 2) y 2.0 unidad de polimerasa baliza (Elpis biotech, Corea). La PCR fue llevada a cabo bajo las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 94°C por cinco minutos; 35 ciclos de desnaturalización a 94°C por 30 segundos, fusión a 52°C por 30 segundos y extensión a 72°C por 30 segundos; y elongación final a 72°C por 7 minutos. En la tabla 3 se representan las secuencias de cebador usadas en el experimento.

<Tabla 3>

	Secuencia
Secuencia del cebador (SEQ ID NO: 1)	5'-CGC GGA TCC TCT GAT GCT GTG AGT TCT GA-3'
Cebador anti sentido (SEQ ID NO: 2)	5'-GAG CCT CGA GCT AAG TAG TTC TTA CCA GAC-3'

Los ADNs de dominios XIAP BIR3 amplificados arriba fueron insertados dentro de pET28a (+) vector (Novagen), y se transformaron células de E. coli BL21 (DE3) con dicho vector, y se cultivaron. Cuando el cultivo alcanzó una D.O. de 0.6, se agregó IPTG 0.1mM para sobreexpresar una proteína XIAP BIR3 humana. En la SEQ ID NO: 3 se

representa la secuencia de aminoácidos de la proteína XIAP BIR3, la cual tiene seis histidinas (baliza de His) unidas al extremo.

- 5 A continuación, las células que contenían dichas proteínas sobreexpresadas fueron sometidas a ultrasonido, y sometidas a centrifugación para obtener un sobrenadante. Se hizo reaccionar el sobrenadante con esferas de afinidad que pueden unirse específicamente a baliza de His para aislar la proteína deseada de las otras proteínas. Se realizó elución a las proteínas XIAP BIR desde las esferas de afinidad usando Tris 20mM, NaCl 10mM (pH8.0), amortiguador de imidazole 100mM.
- 10 Se le añadió a 105 µL/pozo, un amortiguador de ensayo de unión que consistía en fosfato de calcio 100mM (pH 7.5), 100µg/ml de γ-globulina bovina y azida de sodio 0.02%, seguida por una reacción a temperatura ambiente por 15 min. A continuación, se añadieron un control positivo de RPF-NH<sub>2</sub> (alanina-alglnina-prolina-fenilalanina-NH<sub>2</sub>) y compuestos de prueba diluidos de manera serial hasta una concentración de 0.01 a 1,000 µM, a 5 µL/pozo. En el caso de controles inhibitorios de 0% y 100%, se usó en su lugar DMSO. Después de reacción por 3 horas bajo una
- 15 condición de oscuridad, se midieron los valores de Polarización por Fluorescencia, a la longitud de onda de excitación de 485 nm y longitud de onda de emisión 530 nm, usando un lector múltiple Infinite™ M1000 (Tecan). Se obtuvieron los valores IC<sub>50</sub> de los compuestos de prueba y valores Kd de 4F (ARPF-NH<sub>2</sub>) a partir de los valores de arriba, y a partir de ellos se calcularon los valores Ki de los compuestos de prueba, como se muestra en la Tabla 4. Los valores Ki fueron representados como "\*\*\*\*" para menos de 100nM, "\*\*\*\*" para 100nM a menos de 1,000nM, y "\*\*\*" para 1,000nM o más.
- 20

<Tabla 4>

Ejemplo	Afinidad de unión (IC <sub>50</sub> )	Ejemplo	Afinidad de unión (IC <sub>50</sub> )
Control	**	23	**
1	**	24	**
2	*	25	*
3	*	26	*
4	*	27	*
5	*	28	**
6	*	29	**
7	*	30	**
8	**	31	**
9	**	32	**
10	**	33	**
11	**	34	**
12	**	35	**
13	*	36	**
14	**	37	*
15	**	38	**
16	*	39	**
17	**	40	**
18	**	41	**
19	**	42	**
20	**	43	*
21	**	44	*
22	**		



Como se muestra en la Tabla 4, los compuestos de la presente investigación mostraron elevadas afinidades a los dominios de BIR3 de IAP, un inhibidor de proteína de apoptosis, indicando su mecanismo selectivo.

**Ejemplo Experimental 3: evaluación de inhibición de crecimiento celular (in-vitro)**

5 Se obtuvieron líneas de células de cáncer de mama MDA-MB-231 (ATCC #HTB-26) y líneas de células de cáncer de páncreas BxPC-3 (ATCC #CRL 1687), de las que se ha reportado que expresan XIAP, de ATCC (Colección de Cultivos Tipo de EEU; Rockville, MD). Se incubaron las líneas de células MDA-MB-231 en medio L-15 suplementado con FBS 10% y penicilina/estreptomicina 1% (Gibco BRL) en un recipiente de crecimiento T de 75cm<sup>2</sup>.  
 10 Adicionalmente, se incubaron líneas de células BxPC-3 en medio RPMI suplementado con FBS 10% y penicilina/estreptomicina 1%. Para experimentos de toxicidad a células normales, se usaron fibroblastos Hs27 (ATCC #CRL 1634) y Balb/c3t3 (ATCC #CCL 163). Se transfirieron las diferentes líneas de células a placas de 96 pozos a una densidad de 3,000~5,000 células/100mL, y se les cultivo por 24 horas bajo condiciones de 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>, 95% de aire, y 100% de humedad relativa (las células MDA-MB-231 fueron cultivadas bajo condiciones atmosféricas). Las células fueron tratadas con 10 µM ~ 0.1nM de compuestos de prueba, y las líneas de células MDA-MB-231, BxPC-3 y normales fueron cultivadas por 120, 96, y 72 horas.

Se midieron las viabilidades celulares de líneas de células MDA-MB-231 a una absorbancia de 490nm usando Ensayo de Proliferación Celular CellTiter 96™ AQueous One Solution (MTS, Promega), y las viabilidades celulares de líneas de células BxPC-3 y normales, fijando células con TCA (ácido tricloroacético) 10%, tiñendo con SRB (sulforrodamina B), y midiendo a 540 nm. A partir de los valores, se calcularon los valores GI<sub>50</sub> en los que los compuestos de prueba reducen el crecimiento de células de cáncer en 50%. Se calcularon las ratas de crecimiento de células de cáncer, partir de las siguientes ecuaciones 1 o 2.

**[Ecuación 1]**

25 
$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 \quad (\text{para } Ti \geq Tz)$$

**[Ecuación 2]**

$$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 \quad (\text{para } Ti < Tz)$$

30 En las Ecuaciones 1 y 2, Tz se refiere a una densidad de células no tratadas, que es una absorbancia en 0% de grupos de crecimiento celular. C se refiere una densidad de células cultivadas mediante adición de medio únicamente, y Ti se refiere a una densidad de células tratadas con los compuestos de prueba.

35 El valor GI<sub>50</sub> es la concentración de un compuesto de prueba cuando el valor de la Ecuación 1 es 50, la cual indica la concentración de compuesto de prueba requerida para inhibir en 50% las células de cáncer. En cada medición, se compararon los compuestos de prueba con un control.

El valor de actividad de cada compuesto (valor GI<sub>50</sub>) fue mostrado en la Tabla 5, y se usó un antagonista de IAP como un control.

40 En la medición de actividad sobre líneas de células de cáncer de mama MDA-MB-231, los valores fueron representados como "\*\*\*\*\*" para 100nM o menos, "\*\*\*\*" para más de 100nM a menos de 1,000nM, y "\*\*\*" para 1,000nM o más. En la medición de líneas de células normales, Balb/C y Hs27, los valores fueron representados como "++++" para 10,000nM o más, "++" para más de 5,000nM a menos de 10,000nM, y "+" para 5,000nM o menos.

<Tabla 5>

Ejemplo	MDA-MB-231	BalB/C	Hs27	Ejemplo	MDA-MB-231	BalB/C	Hs27
Control	**	+++	+++	57	***	+++	+++
1	***	+++	+++	58	***	+++	+++
2	**	+++	+++	59	***	+++	+++
3	**	+++	+++	60	**	+++	+++
4	**	+++	+++	61	*	+++	+++
5	**	+++	+++	62	**	+++	+++
6	**	+++	+++	63	***	+++	+++

ES 2 612 472 T3

Ejemplo	MDA-MB-231	BalB/C	Hs27	Ejemplo	MDA-MB-231	BalB/C	Hs27
7	***	+++	+++	64	***	+++	+++
8	***	+++	+++	65	***	+++	+++
9	***	+++	+++	66	***	+++	+++
10	***	+++	+++	67	***	+++	+++
11	***	+++	+++	68	***	+++	+++
12	*	+++	+++	69	***	+++	+++
13	*	+++	+++	70	***	+++	+++
14	***	+++	+++	71	***	+++	+++
15	***	+++	+++	72	***	+++	+++
16	**	+++	+++	73	***	+++	+++
17	***	+++	+++	74	***	+++	+++
18	***	+++	+++	75	***	+++	+++
19	***	+++	+++	76	***	+++	+++
20	**	+++	+++	77	***	-	+++
21	***	+++	+++	78	***	-	+++
22	***	+++	+++	79	***	-	+++
23	***	+++	+++	80	***	-	+++
24	***	+++	+++	81	***	-	+++
25	**	+++	+++	82	***	-	+++
26	*	+++	+++	83	**	-	+++
27	***	+++	+++	84	**	-	+++
28	***	+++	+++	85	***	-	+++
29	***	+++	+++	86	***	-	+++
30	***	+++	+++	87	***	-	+++
31	***	+++	+++	88	***	-	+++
32	***	+++	+++	89	***	-	+++
33	***	+++	+++	90	***	-	+++
34	***	+++	+++	91	***	-	+++
35	***	+++	+++	92	***	-	+++
36	**	+++	+++	93	***	-	+++
37	***	+++	+++	94	**	-	+++
38	***	+++	+++	95	***	-	+++
39	***	+++	+++	96	***	-	+++
40	***	+++	+++	97	***	-	+++
41	***	+++	+++	98	***	-	+++
42	***	+++	+++	99	***	-	+++
43	***	+++	+++	100	***	-	+++
44	***	+++	+++	101	***	-	+++
45	***	+++	+++	102	***	-	+++

Ejemplo	MDA-MB-231	BalB/C	Hs27	Ejemplo	MDA-MB-231	BalB/C	Hs27
46	***	+++	+++	103	***	-	+++
47	***	+++	+++	104	***	-	+++
48	***	+++	+++	105	***	-	+++
49	***	+++	+++	106	***	-	+++
50	***	+++	+++	107	**	-	+++
51	***	+++	+++	108	***	-	+++
52	***	+++	+++	109	***	-	+++
53	***	+++	+++	110	***	-	+++
54	***	+++	+++	111	**	-	+++
55	***	+++	+++	112	***	-	+++
56	***	+++	+++	113	***	-	+++

5 Como se muestra en la Tabla 5, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención inhibieron de manera más significativa el crecimiento de líneas de células MDA-MB-231 en las cuales se sobreexpresan IAPs, incluso a una baja concentración.

10 En contraste, los compuestos de la presente invención no inhibieron el crecimiento de una línea de células normal de ratón Balb/C y línea de células humanas normales Hs27, incluso a una elevada concentración, lo cual indica que los compuestos de la presente invención tienen una elevada selectividad a líneas de células de tumor y aberrantes.

15 Como se evidenció arriba, los compuestos de la presente invención actúan selectivamente sobre IAPs para no mostrar influencia adversa sobre células normales y para permitir mecanismo apoptótico normal en células de tumor y aberrantes. Así, estos compuestos pueden ser usados en la prevención o tratamiento de un cáncer, inflamación, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos, solos o en combinación, mientras no ejercen efectos adversos.

20 Aunque la presente invención ha sido descrita mediante una descripción detallada en la cual se han descrito diferentes realizaciones y aspectos de la invención, alguien experto en la técnica verá que el alcance total de esta invención no está limitado a los ejemplos presentados aquí. Por ello, el alcance de la presente invención será definido por las reivindicaciones acompañantes.

Listas de secuencia

25 <110> Hanmi Holdings Co., Ltd.

<120> DERIVADOS DE QUINOLINA o QUINAZOLINA CON ACTIVIDAD QUE INDUCE APOPTOSIS SOBRE CÉLULAS

30 <130> PCB107044HMH

<150> KR10-2010-0084731

<151> 2010-08-31

<160> 3

35 <170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 29

<212> DNA

40 <213> secuencia artificial

<220>

<223> cebador hacia adelante para XIAP BIR3

<400> 1

cgcgatcct ctgatgctgt gagttctga 29

45 <210> 2

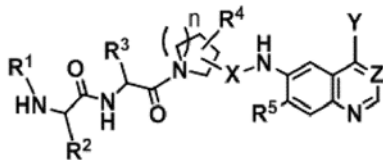
ES 2 612 472 T3

<211> 30  
 <212> ADN  
 <213> secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> cebador inverso para XIAP BIR3  
 <400> 2  
 10 gagcctcgag ctaagtagtt cttaccagac 30  
 <210> 3  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 15 <213> secuencia artificial  
 <220>  
 <223> dominio de XIAP BIR3  
 20 <400> 3

Ser	Asp	Ala	Val	Ser	Ser	Asp	Arg	Asn	Phe	Pro	Asn	Ser	Thr	Asn	Leu
1				5					10					15	
Pro	Arg	Asn	Pro	Ser	Met	Ala	Asp	Tyr	Glu	Ala	Arg	Ile	Phe	Thr	Phe
			20					25					30		
Gly	Thr	Trp	Ile	Tyr	Ser	Val	Asn	Lys	Glu	Gln	Leu	Ala	Arg	Ala	Gly
		35					40					45			
Phe	Tyr	Ala	Leu	Gly	Glu	Gly	Asp	Lys	Val	Lys	Cys	Phe	His	Cys	Gly
	50					55					60				
Gly	Gly	Leu	Thr	Asp	Trp	Lys	Pro	Ser	Glu	Asp	Pro	Trp	Glu	Gln	His
	65				70					75					80
Ala	Lys	Trp	Tyr	Pro	Gly	Cys	Lys	Tyr	Leu	Leu	Glu	Gln	Lys	Gly	Gln
				85					90					95	
Glu	Tyr	Ile	Asn	Asn	Ile	His	Leu	Thr	His	Ser	Leu	Glu	Glu	Cys	Leu
			100					105					110		
Val	Arg	Thr	Thr												
			115												

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un derivado de la fórmula (I) de quinolina o quinazolina, y una sal, un isómero, un hidrato, y un solvato del mismo, farmacéuticamente aceptables:



(I)

en la que,

Z es CH o N;

X es C(=O);

Y es hidrógeno,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6C(=O)R^7$ , o  $-NR^6C(=O)NR^6R^7$ ;

n es un entero que varía de 0 a 3;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcanilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , o alquinoilo  $C_{2-6}$ ;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , o alquinoxilo  $C_{3-6}$  alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno,  $-O(CH_2)_m$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-O(CH_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-O(CH_2)_m$ -heterocicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-O(CH_2)_m$ -arilo  $C_{5-10}$ ,  $-O(CH_2)_m$ -heteroarilo  $C_{5-10}$  o  $-O(CH_2)_m$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , en el cual m es un entero que varía de 0 a 3;

$R^6$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

$R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_\ell$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_\ell$ -heterocicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_\ell$ -arilo  $C_{5-10}$  o  $-(CH_2)_\ell$ -heteroarilo  $C_{5-10}$ , en el cual  $\ell$  es un entero que varía entre 0 y 3; en el cual:

dichos  $R^6$  y  $R^7$  están opcionalmente unidos juntos para formar una estructura de anillo; y

dicho  $R^7$  está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-8}$ ,  $-(CH_2)_pNR^8R^9$ ,  $-(CH_2)_pOR^{10}$ ,  $-(CH_2)_pC(=O)R^{11}$ ,  $-(CH_2)_pC(=O)OR^{10}$ ,  $-(CH_2)_pC(=O)NR^8R^9$ ,  $-(CH_2)_pNR^8C(=O)R^{11}$ ,  $-(CH_2)_pSR^{12}$ ,  $-(CH_2)_pS(=O)R^{11}$ ,  $-(CH_2)_pS(=O)_2R^{11}$ , y  $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_p$ -heterocicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_p$ -arilo  $C_{5-10}$  y  $-(CH_2)_p$ -heteroarilo  $C_{5-10}$ , en el cual p es un entero que varía de 0 a 3; en el cual:

dichos  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente halógeno,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_q$ -heterocicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_q$ -alquenoilo  $C_{2-4}$ ,  $-(CH_2)_q$ -alquinoilo  $C_{2-4}$ ,  $-(CH_2)_q$ -arilo  $C_{5-10}$  o  $-(CH_2)_q$ -heteroarilo  $C_{5-10}$ , en los cuales q es un entero que varía de 0 a 3; y dichos  $R^8$  y  $R^9$  están unidos juntos opcionalmente para formar una estructura de anillo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es hidrógeno o metilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es metilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es t-butilo, ciclohexilo o propaziloxietilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^4$  es hidrógeno o benciloxi.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es hidrógeno, metoxi, 2-metoxietoxi o 3-tetrahidrofuraniloxi.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, amina, 4-bromo-2-fluoroanilina, 3-cloro-2-fluoroanilina, 3,4-dicloro-2-fluoroanilina, 5-clorobenzo-[1,3]dioxol-4-amina, 2,4-difluoro-3-cloroanilina, 4-cloro-3-fluoroaminobenceno, fenilmetilamino, 2-cloro-N'-p-tolilbenceno-1,4-diamina, 2-cloroanilina, 4-metoxianilina, metilamina, piperidina, 2-metilaminilina, 2,4-difluoroanilina, 2-metoxianilina, N-metilaminilina, 2-amino naftaleno, 2-amino piridina, (S)- $\alpha$ -metilbencilamina, 2,4-difluorobencilamina, 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)anilina, ciclohexilamina, 4-bifenilamina, 4-fenoxianilina, 2,3-difluoroanilina, dimetilamina, 2-trifluorometilaminilina, 1-fenilurea, 2-nitriloanilina, 3,4-dicloro-2-fluoro-N-metilaminilina, 2-morfolinanilina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina, 5-aminoquinolina, 6-aminoquinolina, 8-aminoquinolina, 1H-indazol-5-amina, 1-aminonaftaleno, acetamida, 4-fluoroanilina, 4-cloroanilina, 3-etilaminilina, 3-cloroanilina, 3-metoxianilina, 2,4-dicloroanilina, 2,6-difluoroanilina, 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina, 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina, benzamida, 4-dimetilaminoanilina, 4-dietilaminoanilina, 4-(pirrolidin-1-il)anilina, 4-(piperidin-1-il)anilina, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina, 3-fluoro-4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina, 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)anilina, N-(4-aminofenil)acetamida, 4-aminopiridina, 4-amino-N-metilbenzamida, N-(4-aminofenil)benzamida, N-(3-amino-4-clorofenil)acetamida, 1-(2-fluorofenil)urea, 2,3-dicloroanilina, 2-bromo-4-

5 fluoroanilina, 2-cloropiridin-3-amina, 2-cloro-N1,N1-dietilbenceno-1,4-diamina, 2-feniletanamina, 3,5-dicloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina, 3-cloro-4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(4-propilpiperazin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina, 3-cloro-4-(piperidin-1-il)anilina, 3-cloro-4-morfolinoanilina, 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina, 4-((1H-imidazol-1-il)metil)anilina, 4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)anilina, 4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)anilina, 4-(1-metilpiperidin-3-il)anilina, 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina, 4-(1H-imidazol-1-il)anilina, 4-(2-propin-1-iloxi)anilina, 4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)anilina, 4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina, 4-(4-metilpiperidin-1-il)ciclohexanamina, 4-(piperidin-1-ilmetil)anilina, 4-morfolinoanilina, 4-bromo-2-cloroanilina, 4-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina, 5-aminoindolin-2-ona, 6-(prop-2-in-1-iloxi)piridin-3-amina, 6-cloropiridin-3-amina, 7-amino-2-metil-4H-cromen-4-ona, ciclohexilmetanamina, 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina, 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina y N-(4-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que es seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 1) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 2) (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 3) (S)-N-(4-(5-clorobenzod[1,3]dioxol-4-ilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 20 4) (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 5) (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 6) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 25 7) (S)-N-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 8) (S)-N-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 30 9) (S)-N-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 10) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 11) (S)-N-(4-fenilamino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 35 12) (S)-1-((S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 13) (S)-1-((S)-2-((S)-2-acrilamidopropanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 40 14) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 15) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 45 16) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 17) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 18) (S)-N-(4-bencilamino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 50 19) (S)-N-(4-(3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 20) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidín-2-carboxamida;
- 21) (S)-N-(4-(2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 55 22) (S)-N-(4-(2-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 23) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 60 24) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piperidin-1-il)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 25) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)azetidín-2-carboxamida;
- 26) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)piperidin-3-carboxamida;
- 65

- 27) (S)-N-(4-(o-toluidino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 28) (S)-N-(4-(2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 5 29) (S)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 30) (S)-N-(4-(2-metoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 10 31) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(metil(fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 32) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(naftalen-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 33) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-2-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 15 34) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((S)-1-fenilmetilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 35) (S)-N-(4-(2,4-difluorobencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 20 36) (S)-N-(4-amino-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 37) (S)-N-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 38) (S)-N-(4-(ciclohexilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 25 39) (S)-N-(4-(bifenil-4-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 40) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 41) (S)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 30 42) (S)-N-(4-(2,3-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 43) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 35 45) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((2S,3R)-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)-3-(prop-2-iniloxi)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 46) (2S,4R)-4-(benciloxi)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 47) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(2-morfolinofenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 40 48) (S)-N-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 49) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-metoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 45 50) (S)-N-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 51) (S)-N-(4-(5-clorobenzod[1,3]dioxol-4-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 52) (S)-N-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 50 53) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-6-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 54) (S)-N-(4-(1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 55 55) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 56) (S)-N-(4-(4-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 57) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(3-metoxifenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 60 58) (S)-N-(4-(2,4-diclorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 59) (S)-N-(4-(2,6-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 65 60) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;

- 61) (S)-N-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 62) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-3-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 5 63) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(quinolin-5-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 64) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-dimetilamino)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 65) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 10 66) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(piperidin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 67) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 15 68) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-dietilamino)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 69) (S)-N-(4-(4-acetamidofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 70) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 20 71) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 72) (S)-N-(4-((1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 25 73) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 74) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-(metilcarbamoil)fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 75) (S)-N-(4-(5-acetamino-2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 30 76) (S)-N-(4-(4-benzamidofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 77) (S)-N-(4-(ciclohexilmetil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 35 78) (S)-N-(4-((2-cloropiridin-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 79) (S)-N-(4-((6-cloropiridin-3-il)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 80) (S)-N-(4-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 40 81) (S)-N-(4-((2,3-diclorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 82) (S)-N-(4-((2-bromo-4-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 45 83) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(fenilamino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 84) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((6-(prop-2-in-1-iloxi)piridin-3-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 85) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-((3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 50 86) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 87) (S)-N-(4-((4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 55 88) (S)-N-(4-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 89) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-(3-(2-fluorofenil)ureido)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 90) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-(4-morfolinofenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 60 91) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(2-propin-1-iloxi)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 92) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 65 93) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-metil-4-oxo-4H-cromen-7-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;



- 94) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((2-oxoindolin-5-il)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 95) (S)-N-(4-((3-cloro-4-morfolinofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 5 96) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 97) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 98) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 10 99) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(diethylamino)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 100) (S)-N-(4-((4-(4-ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 15 101) (S)-N-(4-((3,5-dicloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 102) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 103) (S)-N-(4-((4-([1,4'-bipiperidin]-1'-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 20 104) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(piperidin-1-il)metil)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 105) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 25 106) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 107) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-metilpiperidin-1-il)ciclohexil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 108) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 30 109) (2S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 110) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(7-metoxi-4-((4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida;
- 35 111) (S)-N-(4-((4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida;
- 112) (S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)-N-(4-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)pirrolidin-2-carboxamida; y
- 113) (S)-N-(4-((3-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)amino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-1-((S)-3,3-dimetil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 12. Una composición farmacéutica para uso en la prevención o tratamiento de un cáncer, inflamación, una enfermedad autoinmune o un desorden neurodegenerativo, que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 50 13. Una biblioteca de compuestos que comprende dos o más de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en la prevención o tratamiento de un cáncer, inflamación, una enfermedad autoinmune o un desorden neurodegenerativo en un sujeto.