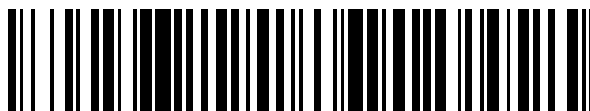


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 381**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2014 PCT/US2014/052409**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15027222**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2014 E 14838403 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3035936**

54 Título: **Ciertas entidades químicas, composiciones y métodos**

30 Prioridad:

23.08.2013 US 201361869596 P

05.11.2013 US 201361900283 P

20.05.2014 US 201462000946 P

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

04.11.2019

73 Titular/es:

NEUPHARMA, INC. (100.0%)

1175 Chess Drive, Suite 206

Foster City CA 94404, US

72 Inventor/es:

QIAN, XIANGPING y

ZHU, YONG-LIANG

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 729 381 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

Ciertas entidades químicas, composiciones y métodos.

5 Antecedentes de la invención

Existen al menos 400 enzimas identificadas como proteínas quinasas. Estas enzimas catalizan la fosforilación de los sustratos de proteínas diana. La fosforilación es usualmente una reacción de transferencia de un grupo fosfato de ATP al sustrato de proteína. La estructura específica en el sustrato diana al que se transfiere el fosfato es un residuo de tirosina, serina o treonina. Debido a que estos residuos de aminoácidos son las estructuras diana para la transferencia de fosforilo, estas enzimas proteína quinasas se denominan comúnmente tirosina quinasas o serina/treonina quinasas.

Las reacciones de fosforilación y las reacciones contrarrestantes de fosfatasa en los residuos de tirosina, serina y treonina participan en innumerables procesos celulares que subyacen a las respuestas a diversas señales intracelulares (típicamente mediadas a través de receptores celulares), la regulación de las funciones celulares y la activación o desactivación de los procesos celulares. Una cascada de proteínas quinasas a menudo participa en la transducción de señales intracelulares y es necesaria para la realización de estos procesos celulares. Debido a su ubicuidad en estos procesos, las proteínas quinasas pueden encontrarse como parte integrante de la membrana plasmática o como enzimas citoplasmáticas o localizadas en el núcleo, a menudo como componentes de complejos enzimáticos. En muchos casos, estas proteínas quinasas son un elemento esencial de los complejos de enzimas y proteínas estructurales que determinan dónde y cuándo ocurre un proceso celular dentro de una célula.

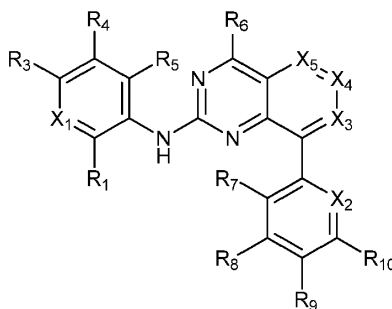
Por lo tanto, es deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de señales y la proliferación celular mediante la modulación de la actividad de tirosina y serina/treonina quinasas para regular y modular la proliferación, diferenciación o metabolismo celular anormales o inapropiados. En particular, sería beneficioso identificar compuestos que inhiban específicamente la función de una quinasas esencial para los procesos que conducen al cáncer.

US7932262 describe compuestos de quinazolina que son inhibidores de PDK1, composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos y métodos para tratar las enfermedades proliferativas, tales como el cáncer, con los compuestos o composiciones.

Resumen de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones anexas. Cualquier referencia adicional a "aspectos" o "modalidades" que no están cubiertos por las reivindicaciones se describen en la presente descripción pero no son parte de la invención reivindicada.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula la:



Fórmula la

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

55 X₁ es C-R₂ o N;

X₂ es C-R₁₁ o N;

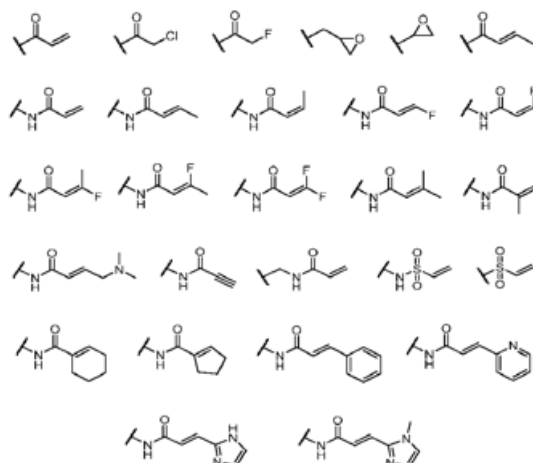
X₃ es C-R₁₂ o N;

X₄ es C-R₁₃ o N;

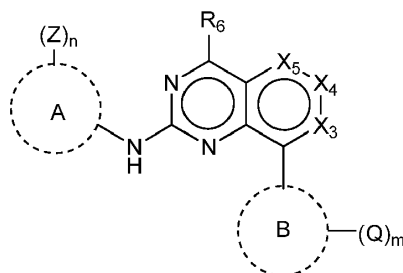
X₅ es C-R₁₄ o N;

60 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfonilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido;

R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; y en donde al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es E; y en donde E es un grupo electrofílico seleccionado del grupo que consiste en:



En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I



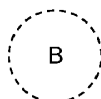
Fórmula Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X₃ es C-R₁₂ o N;
 X₄ es C-R₁₃ o N;
 X₅ es C-R₁₄ o N;
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;



es arilo o heteroarilo;



es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R₆, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y cada Z es independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, oxo, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino

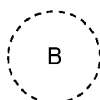
opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido; cada Q es independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, oxo, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; en donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo.

En algunas modalidades,



se selecciona del grupo que consiste en:

pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, furazanilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, diazinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazinilo y fenilo; y



se selecciona del grupo que consiste en: piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, diazepamilo, azetidino, oxetanilo, oxiranilo, aziridinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, furazanilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, diazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazinilo y fenilo. Por ejemplo



se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo y tienilo. Por ejemplo,



se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo y tienilo. En algunas modalidades,



es fenilo o piridinilo. En otras modalidades,

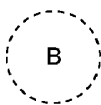


es fenilo o piridinilo. En algunas modalidades,



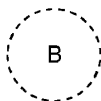
se selecciona del grupo que consiste en: piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, diazepamilo, azetidino, oxetanilo, oxiranilo y aziridinilo. En algunas modalidades,

5



se selecciona del grupo que consiste en: piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y diazepanilo. En algunas modalidades,

10



se selecciona del grupo que consiste en: piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

15

En algunas modalidades, m es 1, 2 o 3; y al menos un Q es E. En algunas modalidades, n es 1 y Z es un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z es piperazinilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, Z es metilpiperazinilo o acetilpiperazinilo. En algunas modalidades, Z es amino opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

20

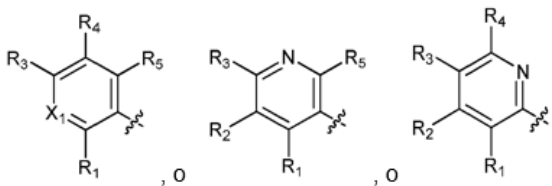
En otro aspecto, la presente descripción proporciona el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I en donde

25



es

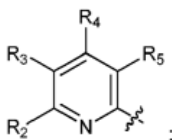
30



35

o

40



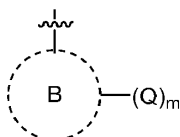
45

X₁ es C-R₂ o N; y

50

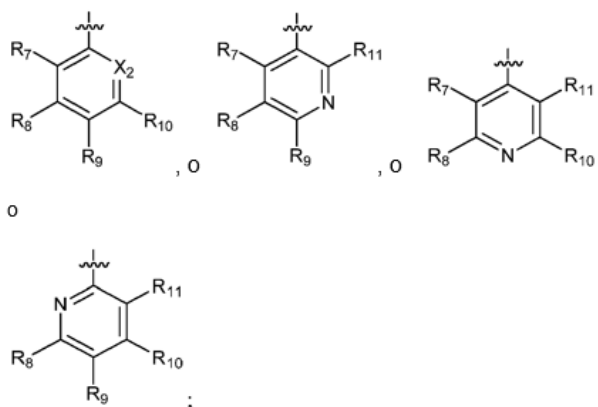
R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamidoilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad de la descripción en donde

60



es

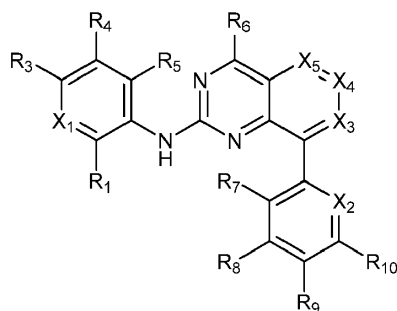
65



X₂ es C-R₁₁ o N; y

R₁₁, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente, hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, oxo, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; en donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia



Fórmula Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

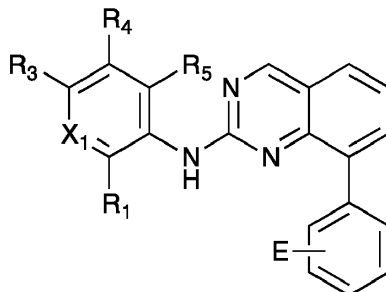
X₁ es C-R₂ o N;
 X₂ es C-R₁₁ o N;
 X₃ es C-R₁₂ o N;
 X₄ es C-R₁₃ o N;
 X₅ es C-R₁₄ o N;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido;

R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; en donde E puede ser un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo. En algunas modalidades, al menos

uno de R₈, R₉ y R₁₀ es E. En algunas modalidades, R₃ es amino opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₄ es amino opcionalmente sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

5 En algunas modalidades, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula Ib:



Fórmula Ib

20 en donde:

X₁ es N o C–R₂;

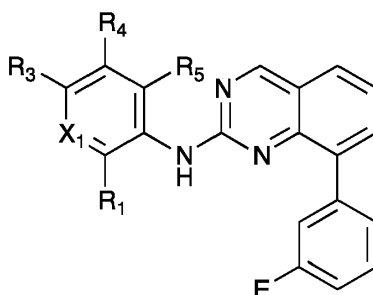
cada R₁, R₂, R₄ o R₅ es independientemente H o halo;

R₃ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo.

25

Por ejemplo, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula Ib':



Fórmula Ib'

40

En algunas modalidades, X₁ es C–R₂. En algunas modalidades, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o halo. En algunas modalidades, R₁ y R₂ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₁ es hidrógeno y R₂ es halo. En algunas modalidades, R₁ es hidrógeno y R₂ es flúor. En algunas modalidades, R₁ es halo y R₂ es hidrógeno. En algunas modalidades, R₁ es flúor y R₂ es hidrógeno. En algunas modalidades, R₁ y R₂ son halo. En algunas modalidades, R₁ y R₂ son flúor.

45

En algunas modalidades, R₃ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido o amino sustituido. Por ejemplo, R₃ es morfolinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo.

50

En algunas modalidades, R₃ es piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con –R^a, –OR^b, amino opcionalmente sustituido (que incluye –NR^cCOR^b, –NR^cCO₂R^a, –NR^cCONR^bR^c, –NR^bC(NR^c)NR^bR^c, –NR^bC(NCN)NR^bR^c y –NR^cSO₂R^a), halo, ciano, azido, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como –COR^b), alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido (tal como –CO₂R^b), aminocarbonilo (tales como –CONR^bR^c), –OCOR^b, –OCO₂R^a, –OCONR^bR^c, –OP^(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como –SOR^a) o sulfonilo (tal como –SO₂R^a y –SO₂NR^bR^c),

55

donde R^a es C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

60

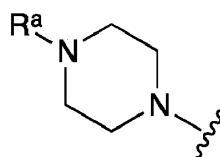
R^b es hidrógeno, C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

65

R^c es hidrógeno o C₁–C₄ alquilo opcionalmente sustituido; o R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido es no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente elegidos de C₁-C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenilo), -NH(C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alquilo, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C₁-C₄ alquilo, -C(O)C₁-C₄ alquilfenil, -C(O)C₁-C₄ haloalquilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -SO₂(C₁-C₄alquilo), -SO₂(fenilo), -SO₂(C₁-C₄ haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄alquilo), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(C₁-C₄ alquilo), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(C₁-C₄ haloalquilo).

En algunas modalidades, R₃ es



En algunas modalidades, R^a es C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con C₁-C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄alquil-, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄alquil)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenilo), -NH(C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alquilo, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C₁-C₄ alquilo, -C(O)C₁-C₄ alquilfenilo, -C(O)C₁-C₄ haloalquilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -SO₂(C₁-C₄ alquilo), -SO₂(fenil), -SO₂(C₁-C₄haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquilo), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(C₁-C₄ alquilo), -NHSO₂(fenilo) o -NHSO₂(C₁-C₄ haloalquilo).

En algunas modalidades, R^a es C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con -OH, halo, C₁-C₄ alquilo o -OC₁-C₄ alquilo. En algunas modalidades, R^aes -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂OMe, -CH₂C(CH₃)₂OH o -CH₂CH(CH₃)OH.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción. La composición farmacéutica puede formularse en una forma que es una tableta, cápsula, polvo, líquido, suspensión, supositorio o aerosol. La composición farmacéutica puede envasarse con instrucciones para el uso de la composición para tratar a un sujeto que padece cáncer.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción. El cáncer puede ser carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, condroma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiomasarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de la glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom o enfermedad de las cadenas pesadas. En una modalidad adicional, el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, cáncer de ovarios o cáncer de colon. El melanoma puede ser un melanoma no resecable o metastásico.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno mediado por EGFR quinasa o EGFR mutantes en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno en un sujeto que lo necesite, que comprende: a) determinar la presencia o ausencia de una mutación del EGFR en una muestra biológica aislada del sujeto; y b) si se determina que una mutación de EGFR está presente en el sujeto, administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción.

Se han encontrado mutaciones somáticas activadoras del gen EGFR, un mayor número de copias de genes y ciertas características clínicas y patológicas en ciertos tipos de cáncer. Los tipos específicos de mutaciones de activación pueden ser las mutaciones por delección del exón 19 (del E746-A750), la mutación por sustitución de punto único L858R en el exón 21 y la mutación puntual T790M. Un tipo específico de mutación activadora también puede ser las mutaciones dobles de L858R y T790M. En algunas modalidades, determinar la presencia o ausencia de la mutación de EGFR comprende amplificar el ácido nucleico de EGFR de una muestra biológica y secuenciar el ácido nucleico amplificado. En algunas modalidades, determinar la presencia o ausencia de la mutación de EGFR comprende detectar un polipéptido EGFR mutante en una muestra biológica que usa un agente de unión a un polipéptido EGFR mutante. El agente de unión puede ser un anticuerpo. La muestra biológica puede aislarse de un tumor del sujeto. En algunas modalidades, determinar la presencia o ausencia de las mutaciones de EGFR L858R y T790M comprende amplificar el ácido nucleico de EGFR de la muestra biológica y secuenciar el ácido nucleico amplificado o detectar un polipéptido de EGFR mutante doble de la muestra biológica.

En algunas modalidades, el trastorno es cáncer. El cáncer puede ser carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, condroma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomas, rabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de la glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom o enfermedad de las cadenas pesadas. En una modalidad adicional, el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, cáncer de ovarios o cáncer de colon. El melanoma puede ser un melanoma no resecable o metastásico.

El método de tratamiento descrito en la presente descripción puede comprender además administrar un agente anticancerígeno y/o citotóxico adicional.

La invención proporciona compuestos o sales farmacéuticamente aceptables para usar en métodos de tratamiento, como se define en las reivindicaciones. Los métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y los métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal no son parte de la invención.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente descripción, las siguientes palabras y frases están destinadas a tener los significados que se indican a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

Las abreviaturas y términos siguientes tienen los significados indicados a lo largo de toda la descripción:

AcOH = ácido acético

Boc = terc- butoxicarbonilo

c- = ciclo

DCC = diciclohexilcarbodiimida

DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

eq = equivalente(s)

	Et = etilo
5	EtOAc o EA = acetato de etilo
	EtOH = etanol
	g = gramo
10	h o hr = hora
	HBTU = O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
15	HOBT = hidroxibenzotriazol
	HPLC = cromatografía líquida de alta presión
	i- = iso
20	kg o Kg = kilogramo
	L o l = litro
25	LC/MS = LCMS = cromatografía líquida – espectrometría de masas
	LRMS = espectrometría de masas de baja resolución
	m/z = relación masa-carga
30	Me = metilo
	MeOH = metanol
35	mg = miligramo
	min = minuto
	mL = mililitro
40	mmol = milimol
	n- = normal
45	NaOAc = acetato de sodio
	PE = éter de petróleo
	Ph = fenilo
50	Prep = preparativa
	cuant. = cuantitativa
55	RP-HPLC = fase inversa-cromatografía líquida de alta presión
	rt, r.t. o RT = temperatura ambiente
	s- = sec- = secundario
60	t- = terc- = terciario
	THF = tetrahidrofurano
65	TLC = cromatografía de capa fina
	UV = ultravioleta

Como se usa en la presente descripción, cuando una variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición.

- 5 Como se usa en la presente descripción, un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ se une a través del átomo de carbono.

10 Como se usa en la presente descripción, "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca "alquilo" y "alquilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente imprácticos, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

15 Como se usa en la presente descripción, "alquilo" se refiere a la cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, generalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo C_1 – C_6 alquilo abarca alquilo de cadena lineal como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende que incluya todas las versiones de cadena lineal y ramificada que tengan ese número de carbonos; así, por ejemplo, 20 "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a seis carbonos. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. Alquileno es un subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que el alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquilenos normalmente tendrán de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 25 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, C_6 alquilenos indica un enlace covalente y C_1 alquilenos es un grupo metileno.

30 Como se usa en la presente descripción, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada insaturada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de una molécula de hidrógeno de los átomos de carbono adyacentes del alquilo principal. El grupo puede estar en la configuración cis o trans respecto al doble enlace. Los grupos alquenos típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo; y similares. En ciertas modalidades, un grupo alqueno tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en 35 otras modalidades, de 2 a 6 átomos de carbono. "Alqueno inferior" se refiere a grupos alquenos que tienen dos a seis carbonos.

40 Como se usa en la presente descripción, "alquino" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada insaturada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de dos moléculas de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo principal. Los grupos alquinos típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo; y similares. En ciertas modalidades, un grupo alquino tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras modalidades, de 3 a 6 átomos de carbono. "Alquino inferior" se refiere a grupos alquinos que tienen de dos 45 a seis carbonos.

50 Como se usa en la presente descripción, "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático, que normalmente tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El anillo puede ser saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, así como grupos de anillos con puente y enjaulados tales como norbornano.

55 Como se usa en la presente descripción, "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, 2-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 3-metilpentiloxi y similares. Los grupos alcoxi generalmente tendrán de 1 a 7 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Acoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a seis carbonos.

60 Como se usa en la presente descripción, "acilo" se refiere a los grupos $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$; (alquil)- $\text{C}(\text{O})-$; (cicloalquilo)- $\text{C}(\text{O})-$; (aril)- $\text{C}(\text{O})-$; (heteroaril)- $\text{C}(\text{O})-$; y (heterocicloalquilo)- $\text{C}(\text{O})-$, en donde el grupo está unido a la estructura principal a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen en la presente descripción. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono y el carbono del grupo ceto se incluye en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo un grupo C_2 acilo es un grupo acetilo que tiene la fórmula $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$.

65 Como se usa en la presente descripción, "formilo" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

Como se usa en la presente descripción, "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula (alcoxi)(C=O) unido a través del carbono carbonilo en donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Así un grupo C₁-C₆alcoxicarbonilo es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador carbonilo.

5 Como se usa en el presente documento, "azido" se refiere al grupo -N₃.

Como se usa en la presente descripción, "amino" se refiere al grupo -NH₂.

10 Como se usa en la presente descripción, "mono- y di-(alquil)amino" se refieren a grupos alquil amino secundarios y terciarios, en donde los grupos alquilo son como se definen arriba y tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de unión del grupo alquilamino está en el nitrógeno. Los ejemplos de grupos mono y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino y metil-propil-amino.

15 Como se usa en la presente descripción, "aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONR^bR^c, donde

R^b es H, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido; y

20 R^c es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales elegidos de O, N y S en el anillo heterocicloalquilo;

30 donde cada grupo sustituido es independientemente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente C₁-C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄alquil)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄alquilfenilo), -NH(C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroaril), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alquilo, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C₁-C₄ alquilo, -C(O)C₁-C₄ alquilfenilo, -C(O)C₁-C₄ haloalquilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -SO₂(C₁-C₄ alquilo), -SO₂(fenilo), -SO₂(C₁-C₄haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquilo), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(C₁-C₄ alquilo), -NHSO₂(fenilo) o -NHSO₂(C₁-C₄haloalquilo).

40 Como se usa en la presente descripción, "arilo" se refiere a: anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

45 Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros fusionados a un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O y S. Para dichos sistemas de anillos bicíclicos fusionados en donde solo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, definido por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocicloalquilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en la presente descripción.

55 Como se usa en la presente descripción, "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

Como se usa en la presente descripción, "aralquilo" se refiere al grupo -alquil-arilo.

60 Como se usa en la presente descripción, "carbamimidoilo" se refiere al grupo -C(=NH)-NH₂.

Como se usa en la presente descripción, "carbamimidoilo sustituido" se refiere al grupo -C(=NR^e)-NR^fR^g donde

R^e es hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

65

R^f y R^g son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

siempre que al menos uno de R^e, R^f y R^g no sea hidrógeno y en donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente independientemente -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (que incluye -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcocarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como -SOR^a) o sulfonilo (tal como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c),

donde R^a es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

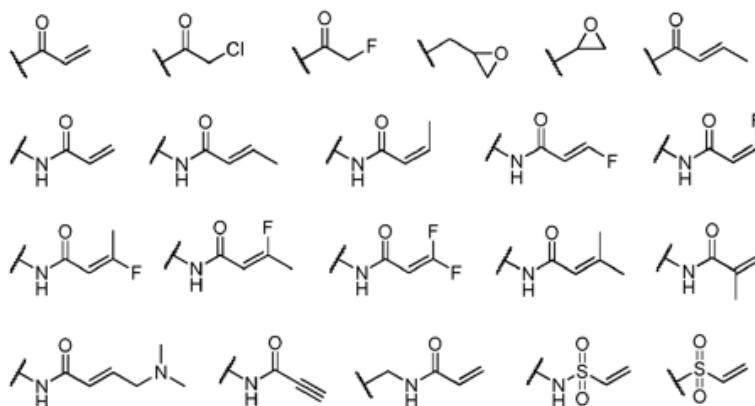
R^b es H, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

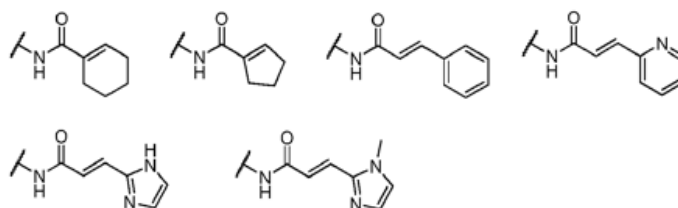
R^c es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido es no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente C₁-C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenilo), -NH(C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroaril), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄alquilo, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C₁-C₄alquil)C(O)(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C₁-C₄alquilo, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)C₁-C₄ haloalquilo, -OC(O)C₁-C₄alquilo, -SO₂(C₁-C₄ alquilo), -SO₂(fenil), -SO₂(C₁-C₄ haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquilo), -SO₂ NH(fenilo), -NHSO₂(C₁-C₄alquilo), -NHSO₂(fenilo) o -NHSO₂(C₁-C₄ haloalquilo).

Como se usa en la presente descripción, E se refiere al grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo. En algunas modalidades, los compuestos que comprenden E pueden experimentar una reacción espontánea con una proteína. En algunas modalidades, los compuestos que comprenden E pueden experimentar una reacción espontánea con una proteína para formar un nuevo enlace covalente bajo condiciones de reacción moderadas. En algunas modalidades, los compuestos que comprenden E pueden experimentar una reacción espontánea con una proteína para formar un nuevo enlace covalente en donde el nuevo enlace covalente se forma entre el compuesto y el nitrógeno o azufre de una cadena lateral de residuo de aminoácido. Algunos ejemplos no limitantes del aminoácido pueden ser lisina o cisteína, por ejemplo. En algunas modalidades, las condiciones de reacción moderadas pueden ser a una temperatura por debajo de aproximadamente 50 °C, 45 °C, 40 °C, 39 °C, 38 °C, 37 °C, 36 °C, 35 °C, 34 °C, 33 °C, 30 °C, 27 °C, 25 °C, 20 °C o 5 °C en una solución acuosa a una concentración de proteína y del compuesto por debajo de aproximadamente 1M, por ejemplo. En algunas modalidades, E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína de una proteína. En algunas modalidades, los compuestos que comprenden E son capaces de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína de una proteína. Los ejemplos de E incluyen, pero sin limitarse a, los siguiente grupos:





5
 10 Como se usa en la presente descripción, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

15 Como se usa en la presente descripción, "haloalquilo" se refiere a alquilo como se define arriba con el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número máximo permitido de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluórometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y penta-fluoroetilo.

20 Como se usa en la presente descripción, "heteroarilo" se refiere a:

anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas modalidades, de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S y los átomos restantes del anillo son carbono;

25 anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas modalidades, de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S y los átomos restantes del anillo son carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y

30 anillos heterocicloalquilo tricíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 5, o en ciertas modalidades, de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S y los átomos restantes del anillo son carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

35 Por ejemplo, heteroarilo incluye un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, anillo aromático fusionado a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros. Para tales sistemas de anillo heteroarilo bicíclicos fusionados en los que solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En ciertas modalidades, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En ciertas modalidades, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitarse a, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indolilo, piridazinilo, triazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca o se superpone con arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, como se define en la presente descripción.

Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes óxidos ($-O^-$), tales como piridinil N-óxidos.

50 Como se usa en la presente descripción, "heterocicloalquilo" se refiere a un solo anillo no aromático, generalmente con 3 a 8 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. El anillo puede ser saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitarse a, por ejemplo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidínilo, diazepanilo, diazocanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, dihidrofuranilo y tetrahidrofuranilo. El heterocicloalquilo sustituido también puede incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes oxo ($=O$) u óxido ($-O^-$), tales como piperidinil N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

60 "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos bicíclicos en los que un anillo no aromático, generalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprende al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, generalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y no es aromático.

65 Como se usa en la presente descripción, "sulfanilo" se refiere a los grupos: $-S-((C_1-C_6)alquilo$ opcionalmente sustituido), $-S-(cicloalquilo$ opcionalmente sustituido), $-S-(arilo$ opcionalmente sustituido), $-S-(heteroarilo$

opcionalmente sustituido), y $-S-$ (heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por lo tanto, sulfanilo incluye el grupo C_1-C_6 alquilsulfanilo.

5 Como se usa en la presente descripción, "sulfino" se refiere a los grupos: $-S(O)-((C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido), $-S(O)-$ (cicloalquilo opcionalmente sustituido), $-S(O)-$ (arilo opcionalmente sustituido), $-S(O)-$ heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O)-$ (heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y $-S(O)-$ (amino opcionalmente sustituido).

10 Como se usa en la presente descripción, "sulfonilo" se refiere a los grupos: $-S(O_2)-((C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)-$ (cicloalquilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)-$ (arilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)-$ (heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O_2)-$ (heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) y $-S(O_2)-$ (amino opcionalmente sustituido).

15 Como se usa en la presente descripción, "sustituido" se refiere a cualquiera de uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre y cuando no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, $=O$), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable implica un compuesto que sea lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción y la formulación posterior como un agente que tenga al menos una utilidad práctica. A menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo.

25 Como se usa en la presente descripción, los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituidos", a menos que se defina expresamente de otro modo, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente independientemente $-R^a$, $-OR^b$, amino opcionalmente sustituido (que incluye $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, azido, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como $-COR^b$), alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido (tal como $-CO_2R^b$), aminocarbonilo (tal como $-CONR^bR^c$), $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-OP(O)(OR^b)OR^c$, sulfanilo (tal como SR^b), sulfino (tal como $-SOR^a$) o sulfonilo (tal como $-SO_2R^a$ y $-SO_2NR^bR^c$),

35 donde R^a es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

40 R^c es hidrógeno o C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

45 donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o es independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril- C_1-C_4 alquil-, heteroaril- C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquilo, $-OC_1-C_4$ alquilo, $-OC_1-C_4$ alquilfenilo, $-C_1-C_4$ alquil-OH, $-OC_1-C_4$ haloalquilo, halo, $-OH$, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil- NH_2 , $-N(C_1-C_4$ alquil)(C_1-C_4 alquilo), $-NH(C_1-C_4$ alquilo), $-N(C_1-C_4$ alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), $-NH(C_1-C_4$ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alquilo, $-CON(C_1-C_4$ alquil)(C_1-C_4 alquilo), $-CONH(C_1-C_4$ alquilo), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alquilo), $-NHC(O)($ fenilo), $-N(C_1-C_4$ alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), $-N(C_1-C_4$ alquil)C(O)(fenilo), $-C(O)C_1-C_4$ alquilo, $-C(O)C_1-C_4$ alquilfenilo, $-C(O)C_1-C_4$ haloalquilo, $-OC(O)C_1-C_4$ alquilo, $-SO_2(C_1-C_4$ alquilo), $-SO_2$ (fenil), $-SO_2(C_1-C_4$ haloalquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alquilo), $-SO_2NH$ (fenilo), $-NHSO_2(C_1-C_4$ alquilo), $-NHSO_2$ (fenilo) o $-NHSO_2(C_1-C_4$ haloalquilo).

55 Como se usa en la presente descripción, "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)- $C(O)-$; (cicloalquilo sustituido)- $C(O)-$; (arilo sustituido)- $C(O)-$; (heteroarilo sustituido)- $C(O)-$; y (heterocicloalquilo sustituido)- $C(O)-$, en donde el grupo está unido a la estructura principal a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituido, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente independientemente $-R^a$, $-OR^b$, amino opcionalmente sustituido (que incluye $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como $-COR^b$), alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido (tal como $-CO_2R^b$), aminocarbonilo (tal como $-CONR^bR^c$), $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-OP(O)(OR^b)OR^c$, sulfanilo (tal como SR^b), sulfino (tal como $-SOR^a$) o sulfonilo (tal como $-SO_2R^a$ y $-SO_2NR^bR^c$),

donde R^a es C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 R^b es H, C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c es hidrógeno o C₁–C₄ alquilo opcionalmente sustituido; o

10 R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o es independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente C₁–C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril–C₁–C₄ alquil–, heteroaril–C₁–C₄ alquil–, C₁–C₄ haloalquilo, –OC₁–C₄ alquilo, –OC₁–C₄ alquilfenilo, –C₁–C₄ alquil–OH, –OC₁–C₄ haloalquilo, halo, –OH, –NH₂, –C₁–C₄ alquil–NH₂, –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –NH(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilfenilo), –NH(C₁–C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), –CO₂H, –C(O)OC₁–C₄ alquilo, –CON(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –CONH(C₁–C₄ alquilo), –CONH₂, –NHC(O)(C₁–C₄ alquilo), –NHC(O)(fenilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(fenilo), –C(O)C₁–C₄ alquilo, –C(O)C₁–C₄ alquilfenilo, –C(O)C₁–C₄ haloalquilo, –OC(O)C₁–C₄ alquilo, –SO₂(C₁–C₄ alquilo), –SO₂(fenil), –SO₂(C₁–C₄ haloalquilo), –SO₂NH₂, –SO₂NH(C₁–C₄ alquilo), –SO₂NH(fenilo), –NHSO₂(C₁–C₄ alquilo), –NHSO₂(fenilo) o –NHSO₂(C₁–C₄ haloalquilo).

Como se usa en la presente descripción, "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, –O– (alquilo sustituido)) en donde "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente independientemente

–R^a, –OR^b, amino opcionalmente sustituido (que incluye –NR^cCOR^b, –NR^cCO₂R^a, –NR^cCONR^bR^c, –NR^bC(NR^c)NR^bR^c, –NR^bC(NCN)NR^bR^c, y –NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como –COR^b), alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como –CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como –CONR^bR^c), –OCOR^b, –OCO₂R^a, –OCOR^bR^c, –OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como –SOR^a) y sulfonilo (tal como –SO₂R^a y –SO₂NR^bR^c),

donde R^a es C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 R^b es H, C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c es hidrógeno o C₁–C₄ alquilo opcionalmente sustituido; o

40 R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o es independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente C₁–C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril–C₁–C₄ alquil–, heteroaril–C₁–C₄ alquil–, C₁–C₄ haloalquilo, –OC₁–C₄ alquilo, –OC₁–C₄ alquilfenilo, –C₁–C₄ alquil–OH, –OC₁–C₄ haloalquilo, halo, –OH, –NH₂, –C₁–C₄ alquil–NH₂, –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –NH(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilfenilo), –NH(C₁–C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), –CO₂H, –C(O)OC₁–C₄ alquilo, –CON(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –CONH(C₁–C₄ alquilo), –CONH₂, –NHC(O)(C₁–C₄ alquilo), –NHC(O)(fenilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(fenilo), –C(O)C₁–C₄ alquilo, –C(O)C₁–C₄ alquilfenilo, –C(O)C₁–C₄ haloalquilo, –OC(O)C₁–C₄ alquilo, –SO₂(C₁–C₄ alquilo), –SO₂(fenil), –SO₂(C₁–C₄ haloalquilo), –SO₂NH₂, –SO₂NH(C₁–C₄ alquilo), –SO₂NH(fenilo), –NHSO₂(C₁–C₄ alquilo), –NHSO₂(fenilo) o –NHSO₂(C₁–C₄ haloalquilo).

En algunas modalidades, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" u –O–(alquilenos opcionalmente sustituido)–(alcoxi opcionalmente sustituido) e incluye grupos tales como –OCH₂CH₂OCH₃ y residuos de glicóleres tal como polietilenglicol, y –O(CH₂CH₂O)_xCH₃, donde x es un entero 2–20, tal como 2–10 y por ejemplo, 2–5. Otro grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi o –OCH₂(CH₂)_yOH, donde y es un número entero de 1–10, tal como 1–4.

Como se usa en la presente descripción, "alcóxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)–O–C(O)– en donde el grupo se une a la estructura principal a través de la funcionalidad carbonilo y en donde sustituido se refiere al alquilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente independientemente –R^a, –OR^b, amino opcionalmente sustituido (que incluye –NR^cCOR^b, –NR^cCO₂R^a, –NR^cCONR^bR^c, –NR^bC(NR^c)NR^bR^c, –NR^bC(NCN)NR^bR^c, y –NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como –COR^b), alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como –CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como –CONR^bR^c), –OCOR^b, –OCO₂R^a, –OCOR^bR^c, –OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como –SOR^a), y sulfonil (tal como –SO₂R^a y –SO₂NR^bR^c),

donde R^a es C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 R^b es H, C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c es hidrógeno o C₁–C₄ alquilo opcionalmente sustituido; o

10 R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o es independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente C₁–C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril–C₁–C₄ alquil–, heteroaril–
 15 C₁–C₄ alquil–, C₁–C₄ haloalquilo, –OC₁–C₄ alquilo, –OC₁–C₄ alquilfenilo, –C₁–C₄ alquil–OH, –OC₁–C₄ haloalquilo, halo, –OH, –NH₂, –C₁–C₄ alquil–NH₂, –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –NH(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilfenilo), –NH(C₁–C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), –CO₂H, –C(O)OC₁–C₄ alquilo, –CON(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –CONH(C₁–C₄ alquilo), –CONH₂, –NHC(O)(C₁–C₄ alquilo), –NHC(O)(fenilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(fenilo), –C(O)C₁–C₄ alquilo, –C(O)C₁–C₄ alquilfenilo, –C(O)C₁–C₄ haloalquilo, –OC(O)C₁–C₄ alquilo, –SO₂(C₁–C₄ alquilo), –SO₂(fenil), –SO₂(C₁–C₄ haloalquilo), –SO₂NH₂, –SO₂NH(C₁–C₄ alquilo), –SO₂NH(fenilo), –NHSO₂(C₁–C₄ alquilo), –NHSO₂(fenilo) o –NHSO₂(C₁–C₄ haloalquilo).

Como se usa en la presente descripción, "amino sustituido" se refiere al grupo –NHR^d o –NR^dR^e en donde R^d es hidroxilo, formilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 25 sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo y en donde R^e se elige de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en donde uno o más
 30 (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente independientemente –R^a, –OR^b, amino opcionalmente sustituido (que incluye –NR^cCOR^b, –NR^cCO₂R^a, –NR^cCONR^bR^c, –NR^bC(NR^c)NR^bR^c, –NR^bC(NCN)NR^bR^c, y –NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como –COR^b), alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido (tal como –CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como –CONR^bR^c), –OCOR^b, –OCO₂R^a, –OCOR^bR^c, –OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como –SOR^a) o sulfonilo (tal como –SO₂R^a y –SO₂NR^bR^c),

en donde R^a es C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

40 R^b es H, C₁–C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c es hidrógeno o C₁–C₄ alquilo opcionalmente sustituido; o R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y en donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o es independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente
 45 elegidos de C₁–C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril–C₁–C₄ alquil–, heteroaril–C₁–C₄ alquil–, C₁–C₄ haloalquilo, –OC₁–C₄ alquilo, –OC₁–C₄ alquilfenilo, –C₁–C₄ alquil–OH, –OC₁–C₄ haloalquilo, halo, –OH, –NH₂, –C₁–C₄ alquil–NH₂, –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –NH(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilfenilo), –NH(C₁–C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), –CO₂H, –C(O)OC₁–C₄ alquilo, –CON(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –CONH(C₁–C₄ alquilo), –CONH₂, –NHC(O)(C₁–C₄ alquilo), –NHC(O)(fenilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(fenilo), –C(O)C₁–C₄ alquilo, –C(O)C₁–C₄ alquilfenilo, –C(O)C₁–C₄ haloalquilo, –OC(O)C₁–C₄ alquilo, –SO₂(C₁–C₄ alquilo), –SO₂(fenil), –SO₂(C₁–C₄ haloalquilo), –SO₂NH₂, –SO₂NH(C₁–C₄ alquilo), –SO₂NH(fenilo), –NHSO₂(C₁–C₄ alquilo), –NHSO₂(fenilo) o –NHSO₂(C₁–C₄ haloalquilo); y

55 en donde acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo son como se definen en la presente descripción.

El término "amino sustituido" también se refiere a los N-óxidos de los grupos –NHR^d y NR^dR^d cada uno como se describió anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento del grupo amino correspondiente, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. El experto en la técnica está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

65 Compuestos descritos en la presente descripción incluyen, pero sin limitarse a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de estos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los

racematos puede lograrse, por ejemplo, mediante métodos convencionales como la cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna quiral de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Además, los compuestos incluyen las formas Z- y E- (o las formas *cis*- y *trans*-) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en la presente descripción existen en diversas formas tautoméricas, el término "compuesto" pretende incluir todas las formas tautoméricas del compuesto.

Los compuestos de Fórmula I incluyen además las formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluidos los hidratos), polimorfos no solvatados (incluidos los anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como sus mezclas. En la presente descripción pueden usarse indistintamente "forma cristalina", "polimorfo" y "nueva forma" y se pretende que incluyan todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluidos, por ejemplo, los polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluidos los hidratos), polimorfos no solvatados (incluidos los anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como sus mezclas, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular. De manera similar, las "formas farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de Fórmula I también incluyen formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluidos los hidratos), polimorfos no solvatados (incluidos los anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de las sales farmacéuticamente aceptables, así como sus mezclas.

Un "solvato" se forma por la interacción de un solvente y un compuesto. El término "compuesto" pretende incluir los solvatos de los compuestos. De igual manera, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen otras formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados, que incluyen quelatos, complejos no covalentes, profármacos y sus mezclas.

Un "quelato" se forma mediante la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir los quelatos de los compuestos. De manera similar, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye los quelatos de las sales farmacéuticamente aceptables.

Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación del complejo puede ocurrir a través de las interacciones de van der Waals, el enlace de hidrógeno y las interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos). Tales complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto". De manera similar, sales farmacéuticamente aceptables incluyen "complejos no covalentes" de las sales farmacéuticamente aceptables.

El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo (también conocido como un donante de enlace de hidrógeno). Los donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno adecuados son bien conocidos en la química médica.

"Aceptor de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un oxígeno o nitrógeno, tal como un oxígeno o nitrógeno que tiene hibridación sp^2 , un éter de oxígeno, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

El término "donante de enlace de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno o carbono heteroaromático que contiene un grupo de hidrógeno que contiene un anillo de nitrógeno o un grupo heteroarilo que contiene un anillo de nitrógeno.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una modalidad particular, el compuesto es deuterado al menos en una posición. Tales formas deuteradas pueden prepararse por el procedimiento descrito en las patentes de EE.UU. núms. 5,846,514 y 6,334,997. Como se describe en las patentes de EE.UU. núms. 5,846,514 y 6,334,997, la deuteración puede mejorar la eficacia y aumentar la duración de la acción de los fármacos.

Los compuestos sustituidos con deuterio pueden sintetizarse usando varios métodos, como se describe en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)]2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero sin limitarse a sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, carbonato, fosfato, hidrogenofosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, malonato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, gluconato, metanosulfonato, tris (hidroximetil-aminometano), p-toluensulfonato, priopionato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, oxalato, pamoato y alcanato, tal como acetato, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ donde n es 0-4 y sales similares. Otras sales incluyen sulfato, metasulfonato, bromuro, trifluoracetato, picrato,

sorbato, bencilato, salicilato, nitrato, ftalato o morfolina. Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si los compuestos descritos en la presente descripción se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Los "profármacos" descritos en la presente descripción incluyen cualquier compuesto que se transforma en un compuesto de Fórmula I cuando se administra a un sujeto, por ejemplo, tras el tratamiento metabólico del profármaco. De manera similar, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye los "profármacos" de las sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tales como un grupo ácido carboxílico, en los compuestos de Fórmula I. Los profármacos ilustrativos de un grupo ácido carboxílico incluyen, pero sin limitarse a, ésteres de ácido carboxílico tales como alquil ésteres, hidroxialquil ésteres, arilalquil ésteres e ariloxialquil ésteres. Otros profármacos ilustrativos incluyen alquil ésteres inferiores tales como etil éster, aciloxialquil ésteres tales como pivaloiloximetilo (POM), glicosidos y derivados de ácido ascórbico.

Otros profármacos ilustrativos incluyen amidas de ácidos carboxílicos. Los profármacos de amida ilustrativos incluyen amidas metabólicamente lábiles que se forman, por ejemplo, con una amina y un ácido carboxílico. Las aminas ilustrativas incluyen NH₂, aminas primarias y secundarias tales como NHR^x, y NR^xR^y, en donde R^x es hidrógeno, (C₁-C₁₈)-alquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo-(C₁-C₄)-alquil-, (C₆-C₁₄)-arilo el cual es sustituido o no sustituido por un residuo (C₁-C₂)-alquilo, (C₁-C₂)-alcoxi, flúor o cloro; heteroaril-, (C₆-C₁₄)-aril-(C₁-C₄)-alquil-donde el arilo es sustituido o no sustituido por un residuo (C₁-C₂)-alquilo, (C₁-C₂)-alcoxi, flúor o cloro; o heteroaril-(C₁-C₄)-alquil- y en el cual R^y tiene los significados indicados para R^x con la excepción del hidrógeno o en donde R^x y R^y, juntos con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido el cual opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Una discusión de los profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 y en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Como se usa en la presente descripción, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y están destinados a indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas que pueden unirse a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

Como se usa en la presente descripción, el término "grupo saliente" se refiere al significado asociado convencionalmente con él en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de desplazamiento nucleofílico. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitarse a, dimetilhidroxilamino (por ejemplo, amida de Weinreb), halógeno, alcano o arilsulfonilo, tales como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.

Como se usa en la presente descripción, el término "grupo protector" o "grupo de protección" se refiere a un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de manera que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido en el significado convencionalmente asociado con él en química sintética. Ciertos procesos de esta descripción se basan en los grupos protectores para bloquear ciertos sitios reactivos presentes en los reactivos. Los ejemplos de grupos de protección pueden encontrarse en Wuts y otros, Green's Protective groups in Organic Synthesis, (J. Wiley, 4ta ed. 2006).

Como se usa en la presente descripción, el término "deprotección" o "deproteger" se refiere a un proceso por el cual se elimina un grupo protector después que se completa una reacción selectiva. Ciertos grupos protectores pueden ser preferidos a otros debido a su conveniencia o relativa facilidad de la eliminación. Sin ser limitante, los reactivos de desprotección para el grupo amino o anilino protegidos incluyen ácidos fuertes tales como: ácido trifluoroacético (TFA), HCl concentrado, H₂SO₄ o HBr y similares.

Como se usa en la presente descripción, "modulación" se refiere a un cambio en la actividad como una respuesta directa o indirecta a la presencia de una entidad química como se describe en la presente, en relación con la actividad en ausencia de la entidad química. El cambio puede ser un aumento en la actividad o una disminución en la actividad y puede deberse a la interacción directa del compuesto con una diana o debido a la interacción del compuesto con uno o más factores que a su vez afectan la actividad de la diana. Por ejemplo, la presencia de la entidad química, por ejemplo, puede aumentar o disminuir la actividad diana al unirse directamente a la diana, haciendo que (directa o indirectamente) otro factor aumente o disminuya la actividad diana o (directa o indirectamente) aumentando o disminuyendo la cantidad de diana presente en la célula u organismo.

Como se usa en la presente descripción, "agente activo" se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En ciertas modalidades, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico contra el cáncer.

5 Como se usa en la presente descripción, "significativo" se refiere a cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significación estadística, como la prueba T de Student, donde $p < 0,05$.

10 Como se usa en la presente descripción, un componente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para su uso con humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tal como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) en proporción con una relación razonable de riesgo/beneficio.

15 Como se usa en la presente descripción, "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química descrita en la presente descripción se refiere a una cantidad eficaz, cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas, la disminución de la progresión de la enfermedad o la prevención de la enfermedad.

20 "Tratar" o "tratamiento" abarca la administración de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto mamífero, particularmente un sujeto humano, que necesita tal administración incluye (i) detener el desarrollo de síntomas clínicos de la enfermedad, tal como el cáncer, (ii) llevar aproximadamente a una regresión en los síntomas clínicos de la enfermedad, tal como cáncer y/o (iii) tratamiento profiláctico para prevenir la aparición de la enfermedad, tal como el cáncer.

25 Como se usa en la presente descripción, "cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer o neoplasma o tumores malignos que se encuentran en mamíferos, incluyendo carcinomas y sarcomas. Los ejemplos de cáncer son cáncer de cerebro, mama, cervix, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, de pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero y meduloblastoma.

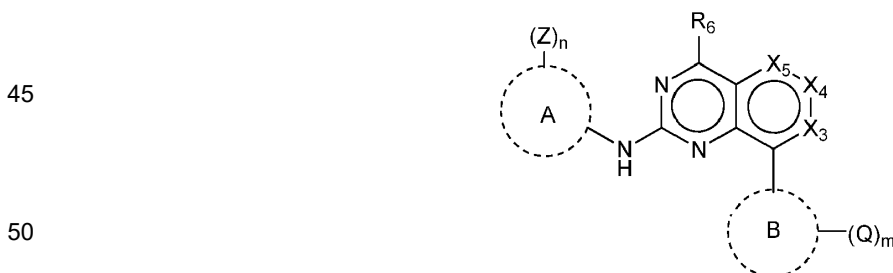
30 Como se usa en la presente descripción, "sujeto" se refiere a un mamífero que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente descripción pueden ser útiles en terapia humana y en aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

El término "mamífero" pretende tener su significado estándar y abarca humanos, perros, gatos, ovejas y vacas, por ejemplo.

35 Como se usa en la presente descripción, el término EGFR se usa para referirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor de tirosina quinasa de la familia ErbB. Los términos "EGFR", "Her1", "ErbB1" y similares se usan indistintamente para referirse al gen o producto proteico del gen.

A. Compuestos

40 En un aspecto, se describe un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

55 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X_3 es $C-R_{12}$ o N;

60 X_4 es $C-R_{13}$ o N;

X_5 es $C-R_{14}$ o N;

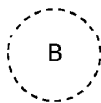
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

65 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;



es arilo o heteroarilo;

5



es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

10

R₆, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y cada Z es independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, oxo, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido;

15

20

cada Q es independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, oxo, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; en donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo.

25

En algunas modalidades,

30



35

son cada independientemente arilo de 5 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

En algunas modalidades,

40



es arilo de 5 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros; y

45



independientemente arilo de 5 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros o heterocicloalquilo de 6 miembros.

50

En algunas modalidades,

55



se selecciona del grupo que consiste en: pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, furazanilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, tiadiazolilo, ditiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, diazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazinilo y fenilo; y

60



65

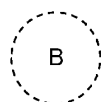
se selecciona del grupo que consiste en: piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, diazepanilo, azetidinilo, oxetanilo, oxiranilo, aziridinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, furazanilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, tiadiazolilo, ditiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, diazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazinilo y fenilo.

En algunas modalidades,



se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo y tienilo.

En algunas modalidades,



se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo y tienilo. En algunas modalidades, m es 1, 2 o 3; y al menos una Q es E.

En algunas modalidades,



se selecciona del grupo que consiste en: piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, diazepanilo, azetidinilo, oxetanilo, oxiranilo, aziridinilo. En algunas modalidades,



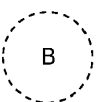
se selecciona del grupo que consiste en: piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahidrofurano y diazepanilo. En algunas modalidades,



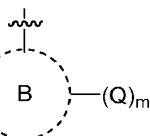
se selecciona del grupo que consiste en: piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. En algunas modalidades,



está unido al núcleo a través de un enlace carbono-carbono. En algunas modalidades,



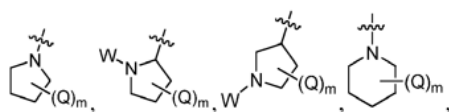
está unido al núcleo a través de un enlace carbono-nitrógeno. En algunas modalidades,



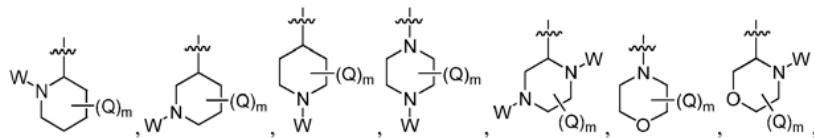
se selecciona del grupo que consiste en:

65

5

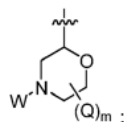


10



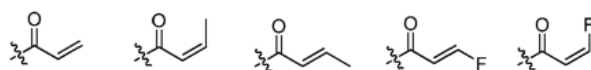
y

15

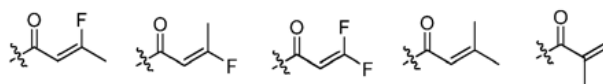


en donde cada W se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, oxo, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; en donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo. En algunas modalidades, W es E; en donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo. En algunas modalidades, al menos una W es E. En algunas modalidades, W se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo opcionalmente sustituido y

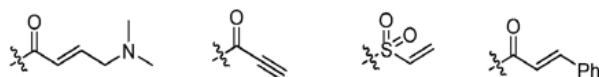
30



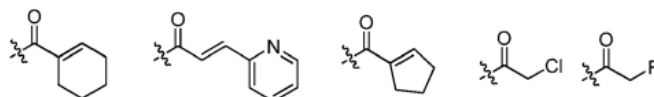
35



40



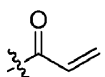
45



50

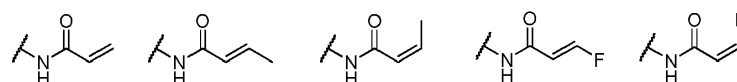
En algunas modalidades, cada W se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₄ alquilo y

55

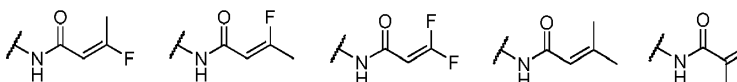


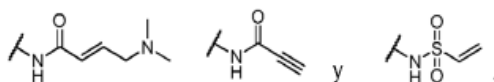
En algunas modalidades, al menos una Q es E; en donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína de una proteína. En algunas modalidades, E se selecciona de

60

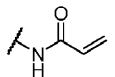


65

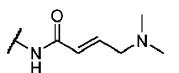




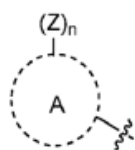
5 Por ejemplo, en algunas modalidades, E es



10 En algunas modalidades, E es



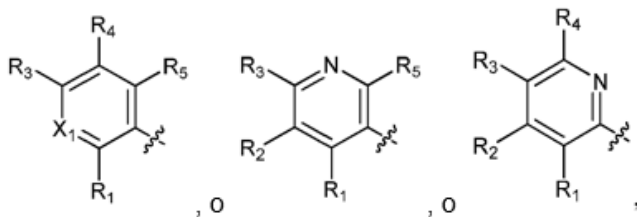
15 En otra modalidad, se proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula I en donde



20

es

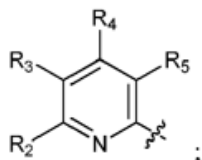
25



30

35

40



X₁ es C-R₂ o N; y

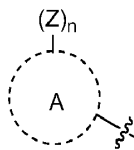
45

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido.

50

En otra modalidad, se proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula I en donde

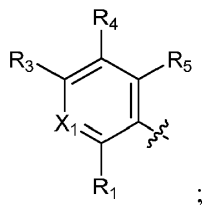
55



60

es

65



5

X₁ es C-R₂ o N; y

10 R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido.

15

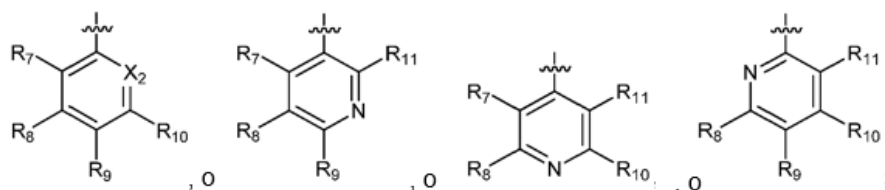
Otra modalidad de la descripción en donde

20



25

es



30

35

X₂ es C-R₁₁ o N; y

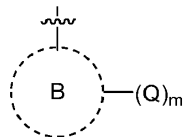
40

R₁₁, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente, hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, oxo, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; en donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo.

45

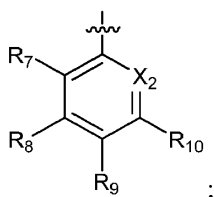
Otra modalidad de la descripción en donde

50



es

55



60

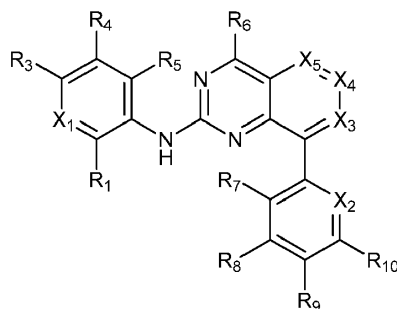
X₂ es C-R₁₁ o N; y

65

R₁₁, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente, hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, oxo, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente

sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; en donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo.

En algunas modalidades, el compuesto es de la Fórmula Ia



Fórmula Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X₁ es C-R₂ o N;

X₂ es C-R₁₁ o N;

X₃ es C-R₁₂ o N;

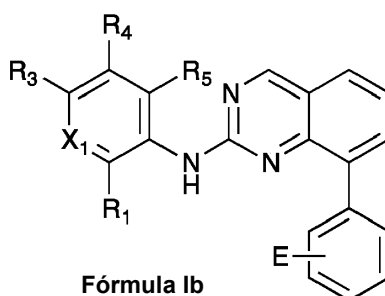
X₄ es C-R₁₃ o N;

X₅ es C-R₁₄ o N;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido;

R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E; donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo. En algunas modalidades, E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína de una proteína.

En algunas modalidades, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula Ib:



Fórmula Ib

en donde:

X_1 es N o C- R_2 ;

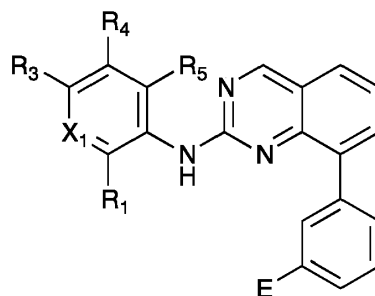
5 cada R_1 , R_2 , R_4 o R_5 es independientemente H o halo;

R_3 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un nucleófilo.

10

En algunas modalidades, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable tiene la Fórmula Ib':



15

20

Fórmula Ib'

25

En algunas modalidades, R_1 es hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, $-CONH_2$, alcoxi opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_1 es hidrógeno, ciano, flúor, cloro, hidroxilo, hidroximetilo, $-CONH_2$ o metoxi. En algunas modalidades, R_1 es hidrógeno, ciano, flúor, cloro, hidroxilo o metoxi. En algunas modalidades, R_1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R_1 es metoxi. En algunas modalidades, R_1 es flúor.

30

En algunas modalidades, R_2 , R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido o aminocarbonilo opcionalmente sustituido.

35

En algunas modalidades, R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R_2 es flúor.

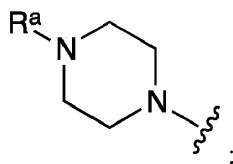
40

En algunas modalidades, R_3 es hidrógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_3 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_3 es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, imidazolidinilo opcionalmente sustituido, pirazolidinilo opcionalmente sustituido, azetidínilo opcionalmente sustituido, 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido, 1,4-diazocanilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_3 es pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, azetidín-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo o 1,4-diazocan-1-ilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientes hidroxilo, metoxi, amino, fluoro, oxo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, fluoro o amino. En algunas modalidades, R_3 es pirrolidin-2-ilo, morfolin-2-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-2-ilo, 4-metilpiperazin-2-ilo, azetidín-2-ilo, 1,4-diazepan-2-ilo, 1,4-diazocan-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-3-ilo, azetidín-3-ilo, 1,4-diazepan-3-ilo o 1,4-diazocan-3-ilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientes hidroxilo, metoxi, amino, fluoro, oxo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, fluoro o amino. En algunas modalidades, R_3 es 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2,3-dihidrofuranilo o 2,5-dihidrofuranilo, piperidinil N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientes que consisten en hidroxilo, metoxi, amino, fluoro, oxo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, fluoro o amino.

55

En algunas modalidades, R_3 es

60



65

- 5 en donde R^a es C₁–C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con C₁–C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril–C₁–C₄ alquil–, heteroaril–C₁–C₄ alquil–, C₁–C₄ haloalquilo, –OC₁–C₄ alquilo, –OC₁–C₄ alquilfenilo, –C₁–C₄ alquil–OH, –OC₁–C₄ haloalquilo, halo, –OH, –NH₂, –C₁–C₄ alquil–NH₂, –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –NH(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilfenilo), –NH(C₁–C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), –CO₂H, –C(O)OC₁–C₄ alquilo, –CON(C₁–C₄ alquil)(C₁–C₄ alquilo), –CONH(C₁–C₄ alquilo), –CONH₂, –NHC(O)(C₁–C₄ alquilo), –NHC(O)(fenilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(C₁–C₄ alquilo), –N(C₁–C₄ alquil)C(O)(fenilo), –C(O)C₁–C₄ alquilo, –C(O)C₁–C₄ alquilfenilo, –C(O)C₁–C₄ haloalquilo, –OC(O)C₁–C₄ alquilo, –SO₂(C₁–C₄ alquilo), –SO₂(fenilo), –SO₂(C₁–C₄ haloalquilo), –SO₂NH₂, –SO₂NH(C₁–C₄ alquilo), –SO₂NH(fenilo), –NHSO₂(C₁–C₄ alquilo), –NHSO₂(fenilo) o –NHSO₂(C₁–C₄ haloalquilo).
- 10 En algunas modalidades, R^a es C₁–C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con –OH, halo, C₁–C₄ alquilo o –OC₁–C₄ alquilo. En algunas modalidades, R^a es –CH₃, –CH₂CH₂OH, –CH₂CH₂F, –CH₂CH₂OMe, –CH₂C(CH₃)₂OH o –CH₂CH(CH₃)OH.
- 15 En algunas modalidades, R₄ es hidrógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₄ es hidrógeno, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₄ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, imidazolidinilo opcionalmente sustituido, pirazolidinilo opcionalmente sustituido, azetidino opcionalmente sustituido, 1,4–diazepanilo opcionalmente sustituido, 1,4–diazocanilo opcionalmente sustituido, piranilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₄ es pirrolidin–1–ilo, morfolin–4–ilo, piperidin–1–ilo, piperazin–1–ilo, 4–metilpiperazin–1–ilo, azetidín–1–ilo, 1,4–diazepan–1–il o 1,4–diazocan–1–ilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientes hidroxilo, amino, fluoro, oxo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, fluoro o amino. En algunas modalidades, R₄ es pirrolidin–2–ilo, morfolin–2–ilo, piperidin–2–ilo, piperazin–2–ilo, 4–metilpiperazin–2–ilo, azetidín–2–ilo, 1,4–diazepan–2–ilo, 1,4–diazocan–2–ilo, pirrolidin–3–ilo, morfolin–3–ilo, piperidin–3–ilo, piperidin–4–ilo, piperazin–3–ilo, azetidín–3–ilo, 1,4–diazepan–3–il o 1–4–,–diazocan–3–ilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientes hidroxilo, amino, fluoro, oxo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, fluoro o amino. En algunas modalidades, R₄ es 2,4–imidazolidinilo, 2,3–pirazolidinilo, 2,3–dihidrofuranilo o 2,5–dihidrofuranilo, piperidinil N–óxido, morfolinil–N–óxido, 1–oxo–1–tiomorfolinilo o 1,1–dioxo–1–tiomorfolinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientes hidroxilo, amino, fluoro, oxo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, fluoro o amino.
- 35 En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidino opcionalmente sustituido, 1,4–diazepanilo opcionalmente sustituido o 1,4–diazocanilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es pirrolidin–1–ilo, morfolin–4–ilo, piperidin–1–ilo, piperazin–1–ilo, 4–metilpiperazin–1–ilo, azetidín–1–ilo, 1,4–diazepan–1–il o 1–4–,–diazocan–1–ilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientes hidroxilo, amino, fluoro, oxo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, fluoro o amino.
- 40 En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es amino opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es amino sustituido, el cual está sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es amino sustituido, el cual está sustituido con morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidino opcionalmente sustituido, 1,4–diazepanilo opcionalmente sustituido o 1,4–diazocanilo opcionalmente sustituido.
- 50 En algunas modalidades, R₂ y R₃ son hidrógeno y R₄ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₃ son hidrógeno y R₄ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidino opcionalmente sustituido, 1,4–diazepanilo opcionalmente sustituido o 1,4–diazocanilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es pirrolidin–1–ilo, morfolin–4–ilo, piperidin–1–ilo, piperazin–1–ilo, 4–metilpiperazin–1–ilo, azetidín–1–ilo, 1,4–diazepan–1–il o 1–4–,–diazocan–1–ilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientes hidroxilo, amino, fluoro, oxo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, fluoro o amino.
- 55 En algunas modalidades, R₂ y R₃ son hidrógeno y R₄ es amino opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es amino sustituido, el cual está sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es amino sustituido, el cual está sustituido con morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidino opcionalmente sustituido, 1,4–diazepanilo opcionalmente sustituido o 1,4–diazocanilo opcionalmente sustituido.
- 60 En algunas modalidades, R₂ y R₃ son hidrógeno y R₄ es amino opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es amino sustituido, el cual está sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es amino sustituido, el cual está sustituido con morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidino opcionalmente sustituido, 1,4–diazepanilo opcionalmente sustituido o 1,4–diazocanilo opcionalmente sustituido.
- 65

En algunas modalidades, R₅ es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₅ es hidrógeno.

5 En algunas modalidades, R₆ es hidrógeno o amino opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₆ es hidrógeno o amino. En algunas modalidades, R₆ es hidrógeno. En algunas modalidades, R₆ es amino.

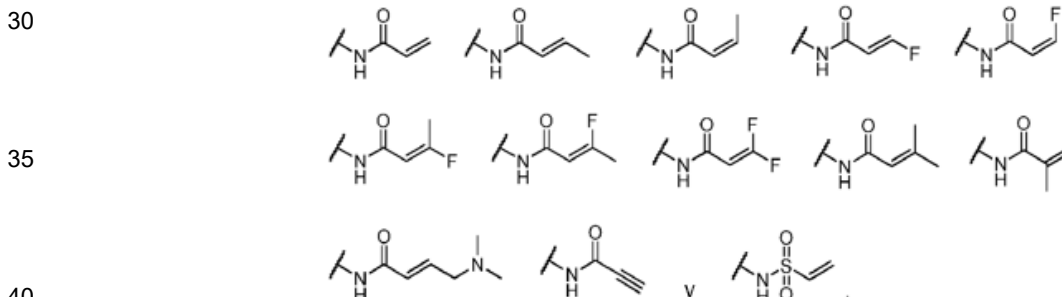
10 En algunas modalidades, R₇, R₁₁, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido, halo o metoxi. En algunas modalidades, R₇, R₁₁, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, metilo, hidroximetilo, -CH₂F o metoxi. En algunas modalidades, R₇, R₁₁, R₁₃ y R₁₄ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₇ es flúor o cloro y R₁₁, R₁₃ y R₁₄ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₁₁ es flúor o cloro y R₇, R₁₃ y R₁₄ son hidrógeno.

15 En algunas modalidades, R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, o E.

20 En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es halo. En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es flúor o cloro. En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es amino opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es alcoxi opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es alcoxi sustituido con amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

25 En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es E, donde E es un grupo electrofílico capaz de formar un enlace covalente con un residuo de cisteína de una proteína.

En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ se selecciona de



En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es



En algunas modalidades, al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es



En algunas modalidades, R_g es

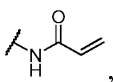


y R₉ y R₁₀ son hidrógeno. En algunas modalidades, R_g es



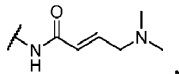
y R₉ y R₁₀ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₁₀ es

65



y R_g y R₉ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₁₀ es

5



y R₈ y R₉ son hidrógeno.

10

En algunas modalidades, R₈ es flúor y R₉ y R₁₀ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₈ es cloro y R₉ y R₁₀ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₁₀ es flúor y R₈ y R₉ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₁₀ es cloro y R_g y R₉ son hidrógeno.

15 En algunas modalidades, R₈ es alcoxi opcionalmente sustituido y R₉ y R₁₀ son hidrógeno. En algunas modalidades, R₉ es alcoxi opcionalmente sustituido y R_g y R₁₀ son hidrógeno.

20 En algunas modalidades, R₁₂ es hidrógeno, halo, ciano, -CONH₂, -NHCOCH₃ o alquilo inferior opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R₁₂ es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, propilo, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂OH, -CONH₂, -CH₂CONH₂ o -NHCOCH₃. En algunas modalidades, R₁₂ es hidrógeno. En algunas modalidades, R₁₂ es flúor. En algunas modalidades, R₁₂ es metilo. En algunas modalidades, R₁₂ es -CH₂OH.

25 En algunas modalidades, X₁ es C-R₂ o N, X₂ es C-R₁₁ o N, X₃ es C-R₁₂ o N, X₄ es C-R₁₃ o N y X₅ es C-R₁₄ o N.

25

En algunas modalidades, X₁ es C-R₂, X₂ es C-R₁₁, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.

En algunas modalidades, X₁ es N, X₂ es C-R₁₁, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.

30 En algunas modalidades, X₁ es C-R₂, X₂ es N, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.

En algunas modalidades, X₁ es C-R₂, X₂ es C-R₁₁, X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.

35 En algunas modalidades, X₁ es C-R₂, X₂ es C-R₁₁, X₃ es C-R₁₂, X₄ es N y X₅ es C-R₁₄.

En algunas modalidades, X₁ es C-R₂, X₂ es C-R₁₁, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es N.

En algunas modalidades, X₁ es N, X₂ es N, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.

40 En algunas modalidades, X₁ es N, X₂ es C-R₁₁, X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.

En algunas modalidades, X₁ es C-R₂, X₂ es N, X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.

45 En algunas modalidades, X₁ es N, X₂ es N, X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

50 N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acetamida

N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acetamida

N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acetamida

55 8-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2-amina

8-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,2-d]pirimidin-2-amina

60 8-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

8-(3-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

65 8-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

- 8-(2,6-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 5 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 10 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 15 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-fenil-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 20 8-(2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(2-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 25 8-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(3-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 30 8-(3-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- N-(4-fluoro-3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acetamida
- 35 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 40 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 45 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 50 N1-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)-N4-(8-(2-fluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)benceno-1,4-diamina
- N1-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)-N4-(8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)benceno-1,4-diamina
- 55 N1-(8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-N4-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)benceno-1,4-diamina
- N1-(8-(5-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-N4-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)benceno-1,4-diamina
- 60 8-(3-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-(3-aminofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(3-aminofenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 65 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida

- N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida
- 5 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida
- N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina
- 8-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 10 8-(2-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 15 8-(3-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-(2,6-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 20 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 25 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 30 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 35 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 8-fenil-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 40 8-(2-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 45 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(3-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(3-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 50 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 55 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 60 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 65 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

N1-(1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)-N4-(8-(2-fluorofenil)quinazolín-2-il)benzeno-1,4-diamina
 5 N1-(1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)-N4-(8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolín-2-il)benzeno-1,4-diamina
 N1-(8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolín-2-il)-N4-(1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)benzeno-1,4-diamina
 N1-(8-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolín-2-il)-N4-(1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)benzeno-1,4-diamina
 10 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-piperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(3-(2-((4-(piperidín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 30 N-(3-(2-((4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 terc-butil 3-((4-((8-(3-acrilamidofenil)pirido[3,4-d]pirimidín-2-il)amino)fenil)amino)azetidína-1-carboxilato
 N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(piperidín-4-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 50 (S)-N-(3-(2-((4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 55 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 60 (R)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
 65 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 10 N-(3-(2-((2-metoxi-4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(piperidín-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(3-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 terc-butíl 3-((4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)amino)azetidína-1-carboxilato
 N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(piperidín-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 (S)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(7-fluoro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-cloro-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-cloro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

- N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 5 N-(3-(7-etil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(7-fluoro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 15 N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 20 N-(3-(7-etil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 25 N-(3-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 terc-butil 3-((4-((8-(3-acrilamidofenil)-7-fluorquinazolin-2-il)amino)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato
- N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 N-(3-(7-cloro-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 N-(3-(7-etil-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 45 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (R)-N-(3-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 50 (S)-N-(3-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(7-fluoro-2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (R)-N-(3-(7-fluoro-2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 55 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 60 (R)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 65 N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 10 N-(3-(2-((4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 terc-butil 3-((4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato
 N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 (S)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 (R)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acetamida
 N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acetamida
 N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acetamida
 45 8-(2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-amina
 8-(2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,2-d]pirimidin-2-amina
 50 8-(2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
 8-(3-clorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
 55 8-(3-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
 8-(2,6-difluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
 60 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
 65 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

- 8-(4-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 5 8-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)-2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 10 8-fenil-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(2-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(2-clorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 15 8-(2,6-difluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 20 8-(3-clorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(3-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- N-(4-fluoro-3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acetamida
- 25 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoksi)-2-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 30 8-(3-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 35 8-(4-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- 40 8-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)-2-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
- N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)-N5-(8-(2-fluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridina-2,5-diamina
- 45 N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)-N5-(8-(3-(2-morfolinoetoksi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)piridina-2,5-diamina
- N5-(8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoksi)fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)piridina-2,5-diamina
- 50 N5-(8-(5-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)piridina-2,5-diamina
- 8-(3-aminofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(3-aminofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 55 8-(3-aminofenil)-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida
- N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida
- 60 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida
- N-(6-morfolinopiridin-3-il)-8-fenilquinazolin-2-amina
- 65 8-(2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina

- 8-(2-clorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 5 8-(3-clorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(3-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 10 8-(2,6-difluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 15 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 20 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 25 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-fenil-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(2-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 30 8-(2-clorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(2,6-difluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 35 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(3-clorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(3-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 40 N-(4-fluoro-3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 45 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 50 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 55 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)-N5-(8-(2-fluorofenil)quinazolin-2-il)piridina-2,5-diamina
- 60 N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)-N5-(8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-2-il)piridina-2,5-diamina
- N5-(8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-2-il)-N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)piridina-2,5-diamina
- N5-(8-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-2-il)-N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)piridina-2,5-diamina
- 65 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida

- N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 5 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 15 N-(3-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 20 N-(3-(2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- terc-butil 3-((5-((8-(3-acrilamidofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
- N-(3-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 25 N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- (R)-N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 (S)-N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- (R)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 45 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 50 (R)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 55 N-(3-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 60 N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 65 N-(3-(2-((2-metoxi-6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida

- N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
- 5 N-(3-(2-((2-metoxi-6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(2-((2-metoxi-6-(piperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(2-((6-(4-etilpiperazín-1-il)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 15 N-(3-(2-((2-metoxi-6-(piperidín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(2-((6-(azetidín-3-il)amino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 20 N-(3-(2-((2-metoxi-6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
terc-butil 3-((5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolín-2-il)amino)-6-metoxipiridín-2-il)amino)azetidína-1-carboxilato
- 25 N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(2-((2-metoxi-6-(piperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 30 N-(3-(2-((2-metoxi-6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 35 (R)-N-(3-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
(S)-N-(3-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 40 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
(R)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
(R)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 45 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
(R)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
(S)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 50 N-(3-(7-fluoro-2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(7-fluoro-2-((2-metoxi-6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 55 N-(3-(7-cloro-2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(7-cloro-2-((2-metoxi-6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 60 N-(3-(7-metil-2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridín-3-il)amino)-7-metilquinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(7-etil-2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 65 N-(3-(7-fluoro-2-((6-(piperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
N-(3-(7-fluoro-2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida

- N-(3-(7-fluoro-2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-cloro-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 5 N-(3-(7-cloro-2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-metil-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-etil-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 15 N-(3-(7-fluoro-2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 20 terc-butil 3-((5-((8-(3-acrilamidofenil)-7-fluorquinazolin-2-il)amino)piridin-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
- N-(3-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 25 N-(3-(7-fluoro-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-cloro-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-etil-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 N-(3-(7-fluoro-2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 (R)-N-(3-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(7-fluoro-2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 45 (R)-N-(3-(7-fluoro-2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (R)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 50 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (R)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 55 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 60 N-(3-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 65 N-(3-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

- N-(3-(2-((6-((1-metilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 terc-butil 3-((5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)piridin-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
- 5 N-(3-(2-((6-((1-acetilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(2-((6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 15 (R)-N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 20 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 25 (R)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 8-(4-aminopiridin-2-il)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
 8-(4-aminopiridin-2-il)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 35 8-(4-aminopiridin-2-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acetamida
 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acetamida
- 40 N-(4-morfolinofenil)-8-(piridin-2-il)quinazolin-2-amina
 8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 45 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
 8-(5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
- 50 N-(4-(piperazin-1-il)fenil)-8-(piridin-2-il)quinazolin-2-amina
 N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acetamida
- 55 8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
 8-(5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
- 60 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(4-(piperazm-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
 N1-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)-N4-(8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)quinazolin-2-il)benceno-1,4-diamina
- 65 N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

- N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 5 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazm-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazm-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 10 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-((1-metilazetidm-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 15 N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidm-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 20 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 25 N-(2-(2-((4-(4-etilpiperazm-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((4-(azetidm-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 30 N-(2-(2-((2-metoxi-4-((1-metilazetidm-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- terc-butil 3-((4-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)amino)azetidina-1-carboxilato
- 35 N-(2-(2-((4-((1-acetilazetidm-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidm-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 40 N-(2-(2-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 45 (R)-N-(2-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (S)-N-(2-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (S)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 50 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (R)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 55 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (R)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (S)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 60 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((4-(piperazm-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 65 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 5 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 10 N-(2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 15 terc-butil 3-((4-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato
 N-(2-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 20 N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 25 N-(2-(2-((4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 30 N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 35 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 40 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 45 (S)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 50 N-(2-(7-fluoro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-cloro-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-cloro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 55 N-(2-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 60 N-(2-(7-etil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 65 N-(2-(7-fluoro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

N-(2-(7-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quimazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 5 N-(2-(7-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quimazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 10 N-(2-(7-etil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 15 N-(2-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 20 terc-butil 3-((4-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)-7-fluorquinazolin-2-il)amino)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato
 N-(2-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 25 N-(2-(7-cloro-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 30 N-(2-(7-etil-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 35 N-(2-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 40 (S)-N-(2-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(7-fluoro-2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(7-fluoro-2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 45 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 50 (R)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 55 N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 60 N-(2-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 65 N-(2-(2-((4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

- terc-butil 3-((4-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato
- 5 N-(2-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((4-(piperidín-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 10 N-(2-(2-((4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 15 (R)-N-(2-(2-((4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (S)-N-(2-(2-((4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (S)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 20 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (R)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 25 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (R)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (S)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 30 N-(2-(2-((6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-il)piridin-4-il)acetamida
- N-(2-(2-((6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidín-8-il)piridin-4-il)acetamida
- 35 N-(6-morfolinopiridin-3-il)-8-(piridin-2-il)pirido[4,3-d]pirimidín-2-amina
- N-(6-morfolinopiridin-3-il)-8-(piridin-2-il)pirido[3,2-d]pirimidín-2-amina
- N-(6-morfolinopiridin-3-il)-8-(piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 40 8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 45 8-(5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- N-(6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)-8-(piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 50 N-(2-(2-((6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)piridin-4-il)acetamida
- 8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 55 8-(5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-amina
- 60 N2-(1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)-N5-(8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidín-2-il)piridina-2,5-diamina
- 8-(4-aminopiridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 65 8-(4-aminopiridin-2-il)-N-(6-(piperazín-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina

- 8-(4-aminopiridin-2-il)-N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acetamida
- 5 N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acetamida
 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acetamida
- 10 N-(6-morfolinopiridin-3-il)-8-(piridin-2-il)quinazolin-2-amina
 8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 15 8-(5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 20 N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-8-(piridin-2-il)quinazolin-2-amina
 8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 25 8-(5-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-il)-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolin-2-amina
- 30 N2-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)-N5-(8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)quinazolin-2-il)piridina-2,5-diamina
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 35 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 40 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-((1-metilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 45 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 50 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 55 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 60 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(azetidid-3-il)amino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 65 N-(2-(2-((2-metoxi-6-((1-metilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

- terc-butil 3-((5-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-6-metoxipiridin-2-il)amino)azetidina-1-
 carboxilato
- 5 N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 10 N-(2-(2-((2-metoxi-6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 15 (S)-N-(2-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 20 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 25 (R)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 30 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 35 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 40 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 45 N-(2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 50 N-(2-(2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 terc-butil 3-((5-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-2-il)amino)azetidina-1-
 carboxilato
- 55 N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 60 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 65 N-(2-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

- N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 5 (S)-N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 10 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 15 (R)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 20 N-(2-(7-fluoro-2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-cloro-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 25 N-(2-(7-cloro-2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-metil-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)-7-metilquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 30 N-(2-(7-etil-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 35 N-(2-(7-fluoro-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-cloro-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 40 N-(2-(7-cloro-2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-metil-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 45 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)-7-metilquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-etil-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 50 N-(2-(7-fluoro-2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(azetidid-3-ilamino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 55 N-(2-(7-fluoro-2-((6-((1-metilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 terc-butil 3-((5-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)-7-fluorquinazolin-2-il)amino)piridin-2-il)amino)azetidina-1-
 carboxilato
 60 N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-cloro-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 65 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)-7-metilquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

N-(2-(7-etil-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 5 N-(2-(7-fluoro-2-((6-(piperidín-4-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 10 (R)-N-(2-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(7-fluoro-2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 15 (R)-N-(2-(7-fluoro-2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 20 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 25 N-(2-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(piperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 30 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-etilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(piperidín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 35 N-(2-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 40 terc-butil 3-((5-((8-(4-acrilamidopiridín-2-il)quinazolin-2-il)amino)piridín-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
 N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 45 N-(2-(2-((6-(piperidín-4-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 50 N-(2-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 55 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 60 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 65 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 20 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 25 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- 30 N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- 35 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- (E)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 40 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 45 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)metacrilamida
- N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- (E)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 50 (Z)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 55 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)metacrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- 60 3,3-difluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 3-metil-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 65 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
- 20 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
- 25 (E)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 30 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)metacrilamida
- 35 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- (E)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 40 (Z)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 45 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)metacrilamida
- 50 3,3-difluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 3-metil-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 55 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 60 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 65 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-(dimetilamino)but-2-enamida
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 20 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 25 N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 30 (E)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 35 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 40 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)metacrilamida
- N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- (E)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 45 (Z)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 50 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)metacrilamida
- 55 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- 3,3-difluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 60 3-metil-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 65

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-N-(2-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 20 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 25 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 30 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 35 (E)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 40 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)metacrilamida
- 45 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- (E)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 50 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 55 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)metacrilamida
- N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- 3,3-difluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 60 3-metil-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 65 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido [3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-N-(3-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 20 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 25 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- 30 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- 35 (E)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 40 (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)metacrilamida
- 45 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- (E)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 50 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 55 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)metacrilamida
- N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- 3,3-difluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 60 3-metil-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 65 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 20 N-(2-(2-((6-morfolmopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 25 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- (E)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 30 (Z)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 35 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
- N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- 40 (E)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 45 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 50 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
- 3,3-difluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 55 3-metil-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- 60 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 65 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-N-(2-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 20 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- (E)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 25 (Z)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 30 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)metacrilamida N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- 35 (E)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 40 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 45 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)metacrilamida
- 3,3-difluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 3-metil-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- 50 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
- N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- 55 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- 60 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-N-(3-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 65

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- N-(3-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(2-((6-(piperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)propiolamida
- 15 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)propiolamida
- (E)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 20 (Z)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 25 (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- N-(3-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)metacrilamida
- N-(3-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)etenosulfonamida
- 30 (E)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- (Z)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 35 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 40 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)metacrilamida
- 3,3-difluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
- 45 3-metil-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 50 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)fenil)etenosulfonamida
- 8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridín-2-il)-N2-(6-morfolinopiridín-3-il)quinazolína-2,4-diamina
- 8-(4-(2-morfolinoetoxi)piridín-2-il)-N2-(6-(piperazín-1-il)piridín-3-il)quinazolína-2,4-diamina
- 55 N2-(6-morfolinopiridín-3-il)-8-(piridín-2-il)quinazolína-2,4-diamina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridín-2-il)-N2-(6-morfolinopiridín-3-il)quinazolína-2,4-diamina
- 8-(5-(2-morfolinoetoxi)piridín-2-il)-N2-(6-morfolinopiridín-3-il)quinazolína-2,4-diamina
- 60 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)piridín-2-il)-N2-(6-morfolinopiridín-3-il)quinazolína-2,4-diamina
- N2-(6-(piperazín-1-il)piridín-3-il)-8-(piridín-2-il)quinazolína-2,4-diamina
- 65 8-(2-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridín-3-il)pirido[3,4-d]pirimidína-2,4-diamina

- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 5 8-(3-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2,6-difluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 10 8-(2,6-difluorofenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoksi)-2-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 15 8-(3-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 20 8-(4-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 25 8-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)-2-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluorofenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 30 N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-8-(piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoksi)fenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(4-(2-morfolinoetoksi)piridin-2-il)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 35 8-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(5-(2-morfolinoetoksi)piridin-2-il)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 40 8-(5-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-8-(piridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(4-(2-morfolinoetoksi)piridin-2-il)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 45 8-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(5-(2-morfolinoetoksi)piridin-2-il)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 50 8-(5-(2-(dimetilamino)etoksi)piridin-2-il)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-8-(piridin-2-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 55 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(3-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(3-fluorofenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 60 8-(2,6-difluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 65 8-(2,6-difluorofenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina

- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 5 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 10 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 15 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 20 8-(2-fluorofenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)quinazolina-2,4-diamina
- 25 8-(2-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(3-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 30 8-(2,6-difluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 35 8-(2,6-difluorofenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 40 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 45 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 50 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 55 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluorofenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina
- 60 8-(2-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2-fluorofenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolina-2,4-diamina
- 65 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina

- 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(3-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 5 8-(2,6-difluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2,6-difluorofenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolina-2,4-diamina
- 10 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(5-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 15 8-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 20 8-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 25 8-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2-fluorofenil)-N2-(4-morfolinofenil)quinazolina-2,4-diamina
- 8-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N2-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolina-2,4-diamina
- 30 (E)-N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 (E)-N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 (E)-N-(3-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
- 45 N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)metacrilamida
- 50 N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)metacrilamida
- (E)-N-(2-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- N-(2-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 55 N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (E)-N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 60 N-(2-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (E)-N-(2-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 65 N-(2-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida

- N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 5 N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 15 N-(3-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 20 N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- 25 (E)-N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- (E)-N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 35 N-(3-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- (E)-N-(3-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 40 N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- 45 (E)-N-(2-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- N-(2-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 50 N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (E)-N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 55 N-(2-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (E)-N-(2-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 60 N-(2-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 65 N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida

- (E)-N-(2-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
- 5 N-(2-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (E)-N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-
- 10 (dimetilamino)but-2-enamida
- N-(2-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (E)-N-(2-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-
- 15 (dimetilamino)but-2-enamida
- N-(2-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
- 20 N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
- (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-
- 25 enamida
- N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-
- (dimetilamino)but-2-enamida
- 35 N-(3-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-
- 40 4-(dimetilamino)but-2-enamida
- N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
- 45 N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
- terc-butil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 50 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 55 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxiphe)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 60 N-(3-(7-(hidroximetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 8-(3-acrilamidofenil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
- N-(3-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 65 N-(3-(7-acetamido-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 5 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(2-amino-2-oxoetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-8-(3-acrilamidofenil)quinazolina-7-carboxamida
- N-(3-(7-acetamido-2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 15 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 20 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida
- N-(3-(2-((2-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 25 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-clorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 5-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)benzamida
- 30 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(hidroximetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(2-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 N-(2-(hidroximetil)-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(2-metoxi-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 N-(2-(flúormetil)-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
- 45 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-(hidroximetil)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-(flúormetil)fenil)acrilamida
- 50 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-metoxifenil)acrilamida
- N-(6-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(6-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 55 N-(6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(6-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 60 N-(4-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(4-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 65 N-(4-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida

- N-(5-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- 5 N-(5-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- N-(5-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- 10 N-(2-(2-((2-cloro-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 15 N-(2-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-clorofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-fluoro-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 20 N-(2-(2-((2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 25 2-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-5-morfolinobenzamida
- 2-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-5-(piperazin-1-il)benzamida
- 30 2-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida
- 5-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)benzamida
- N-(2-(2-((2-(hidroximetil)-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 35 N-(2-(2-((2-(hidroximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 40 N-(2-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(hidroximetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 45 N-(2-(7-cloro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 50 N-(3-(7-cloro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(2-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 55 N-(2-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 60 N-(2-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 8-(4-acrilamidopiridin-2-il)-2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
- 8-(4-acrilamidopiridin-2-il)-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
- 65 N-(3-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 10 8-(3-acrilamidofenil)-2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
 8-(3-acrilamidofenil)-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)oxazol-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazol-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazol-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(3-(2-((3-(4-metilpiperazin-1-il)isoxazol-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)oxazol-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-imidazol-2-il)acrilamida
 40 N-(1-metil-5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-imidazol-2-il)acrilamida
 N-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirimidin-4-il)acrilamida
 N-(6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirimidin-4-il)acrilamida
 45 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)isoxazol-3-il)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-pirazol-5-il)acrilamida
 50 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)tiazol-5-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)tiazol-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)tiofen-2-il)acrilamida
 55 N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)tiofen-2-il)acrilamida
 1-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)morfolino)prop-2-en-1-ona
 60 (R)-1-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)morfolino)prop-2-en-1-ona
 (S)-1-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)morfolino)prop-2-en-1-ona
 1-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)morfolino)prop-2-en-1-ona
 65 1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

(R)-1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 5 (S)-1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (R)-1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 10 (S)-1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 1-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 N-(1-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-4-il)acrilamida
 15 1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (R)-1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 20 (S)-1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 25 (S)-1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (R)-1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 N-(1-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-3-il)acrilamida
 30 N-(1-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-3-il)acrilamida
 N-(1-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piperidin-3-il)acrilamida
 1-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 35 N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirimidin-2-il)acrilamida
 N-(6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirazin-2-il)acrilamida
 40 N-(3-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-fluoro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(2-cloro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(6-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 50 N-(5-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 terc-butil 4-(4-((8-(2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 terc-butil 4-(4-((8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 55 terc-butil 4-(4-((8-(3-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 terc-butil 4-(4-((8-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 60 terc-butil 4-(4-((8-(3-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 terc-butil 4-(4-((8-fenilquinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 terc-butil 4-(4-((8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 65 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida

N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(2-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
 N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida
 10 (E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(5-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 (E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 25 N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-fluoro-3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 N-(3-(2-((4-((2-hidroxi)etil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
 40 N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((3-metoksi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 50 N-(3-(2-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetid-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 N-(2-fluoro-3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi)acetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida
 N-(3-(2-((4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

N-(3-(2-((5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato
 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxílico ácido
 10 N-(3-(2-((4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxamida
 15 N-(3-(2-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxi)etil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 metil 2-acrilamido-6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)benzoato
 N-(3-(2-((4-(1,4-oxazepán-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 metil 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato
 35 N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(3-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-(azetidín-1-il)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 (R)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(2-((4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 (S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 5 (R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidín-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidín-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 10 (S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 15 (R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 20 (R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidín-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietyl)piperidín-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 30 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidín-4-il)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietyl)piperidín-4-il)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidín-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 50 N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 55 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(2-((2-ciano-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)-2-(hidroximetil)fenil)amino)quinazolín-8-il)fenil)acrilamida
 65 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolín-2-il)amino)-5-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)benzamida

N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-ciano-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 10 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)-2-(idrossimetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-ciano-4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-2-(idrossimetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-idrossipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-(2-idrossipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 N-(3-(2-((2-ciano-4-(4-(2-idrossipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-(2-idrossipropil)piperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-idrossipropil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(3-(2-((2-(idrossimetil)-4-(4-(2-idrossipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-(idrossimetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)-3-(idrossimetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)-3-(idrossimetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-(2-idrossi-2-metilpropil)piperazin-1-il)benzamida

N-(3-(2-((4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-3-(idroximetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxi)propil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-(2-idroxi)propil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-(2-idroxi)propil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 10 5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-(2-idroxi)propil)piperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((3-(idroximetil)-4-(4-(2-idroxi)propil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 (S)-N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxi)propil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxi)propil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)ossi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((3-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-idroxi)etil)piperidin-4-il)ossi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-fluoro)etil)piperidin-4-il)ossi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(3-(2-((3-fluoro-4-((1-(2-idroxi)etil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-fluoro-4-((1-(2-fluoro)etil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 N-(3-(2-((4-(((3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)ossi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)ossi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(((3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)ossi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(3-(2-((4-(((3R,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)ossi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(((3R,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(3-(2-((4-(((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(((3S,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((4-(((3R,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 N-(4-(2-((4-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 55 N-(6-(2-((4-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((6-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(5-(2-((6-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 65 N-(4-(2-((6-(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida

N-(4-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 5 N-(4-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1 -il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(5-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 10 N-(4-fluoro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1 -il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 15 N-(5-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(5-(2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 20 N-(3-(2-((6-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 25 N-(2-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(6-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 30 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((6-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(5-(2-((6-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 35 N-(4-(2-((6-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 40 N-(4-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(5-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 45 N-(3-(2-((6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 N-(4-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 55 N-(6-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(5-(2-((6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 65 N-(4-(2-((6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida

N-(4-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 5 N-(4-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(5-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 10 N-(3-(2-((6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 15 N-(5-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 20 N-(6-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(4-fluoro-3-(2-((6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(5-(2-((6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 30 N-(4-(2-((6-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 35 N-(5-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(5-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 40 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido [3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 N-(3-(7-(hidroximetil)-2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

- N-(3-(2-((4-(4-(2-idroxiipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 5 N-(4-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(4-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(4-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxiipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 10 N-(4-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(4-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 15 N-(4-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-idroxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(4-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-fluoroetyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 20 N-(4-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-idroxiipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(4-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 25 N-(4-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-fluoroetyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 N-(3-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxiipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 N-(3-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-idroxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 N-(3-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-fluoroetyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-idroxiipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 45 N-(3-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 50 (R)-N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxiipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- (S)-N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxiipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxiipropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 55 N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 60 N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-fluoroetyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 65 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(2-((2-ciano-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-(idrossimetil)-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 10 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzamida
 20 N-(3-(2-((3-(idrossimetil)-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 N-(4-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 30 N-(2-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(6-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(5-(2-((6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(4-(2-((6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 45 N-(4-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 50 N-(5-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(4-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 55 N-(2-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(6-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 60 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-4-fluorofenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5-fluorofenil)acrilamida
 65 N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idrossietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida

- 5 N-(4-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 5 N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(6-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 10 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-4-fluorofenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
- 15 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5-fluorofenil)acrilamida
- N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
- N-(4-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 20 N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 25 N-(6-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-4-fluorofenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
- 30 N-(4-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- 35 N-(2-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(6-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 40 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-4-fluorofenil)acrilamida
- 45 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
- N-(4-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 50 N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- N-(2-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- 55 N-(6-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-4-fluorofenil)acrilamida
- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
- 60 N-(4-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
- 65 N-(2-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
- N-(6-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida

- N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-4-fluorofenil)acrilamida
- 5 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-fluoroetil)piperazm-l-il)fenil)ammo)quinazolm-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(7-(hidroximetil)-2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(4-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 15 N-(4-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(4-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 20 N-(3-(7-fluoro-2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 25 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(4-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(4-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxiopropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 45 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 50 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- 55 N-(4-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 60 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 65 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida

- N-(4-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 5 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(4-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
- 15 N-(3-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5-fluorofenil)acrilamida
- N-(5-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
- 20 N-(2-fluoro-5-(2-((6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-fluoro-5-(2-((6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 25 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 30 N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 N-(3-(2-((4-(2,5-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- N-(3-(2-((4-(2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 N-(3-(2-((4-(2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- y N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida.

45 En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos expuestos en la Tabla 1 más abajo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Tabla 1. Compuestos ilustrativos de la presente descripción

Compuesto núm.	Nombre químico
50	C001 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C002 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
55	C003 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C004 N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina
60	C005 N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
	C006 terc-butil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato
65	C007 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
	C008 8-(3-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina

	C009	8-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
	C010	8-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
5	C011	8-(2-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
	C012	N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
	C013	terc-butil 4-(4-((8-(2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
10	C014	terc-butil 4-(4-((8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
	C015	terc-butil 4-(4-((8-(3-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
15	C016	terc-butil 4-(4-((8-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
	C017	terc-butil 4-(4-((8-(3-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
	C018	terc-butil 4-(4-((8-fenilquinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
20	C019	terc-butil 4-(4-((8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
	C020	N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida
	C021	N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
25	C022	N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida
	C023	8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina
	C024	8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
30	C025	8-(3-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
	C026	8-(2-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
	C027	8-(3-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
35	C028	8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
	C029	N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C030	8-fenil-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
	C031	8-(2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina
40	C032	N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C033	N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C034	N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
45	C035	N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C036	N-(3-(2-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C037	N-(3-(7-(hidroximetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
50	C038	N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
	C039	N-(5-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
55	C040	N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
	C041	N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C042	N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida
60	C043	N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C044	N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C045	N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
65	C046	N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

5	C047	N-(5-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
	C048	N-(2-fluoro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
10	C049	N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
	C050	(E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
15	C051	N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)acrilamida
	C052	(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
	C053	N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
20	C054	N-(2-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C055	N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
25	C056	N-(3-(2-((4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C057	N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
	C058	N-(5-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
30	C059	N-(3-(2-((4-(4-(2-idroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C060	(E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
35	C061	N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C062	(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
40	C063	N-(2-metoxi-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C064	N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
45	C065	N-(2-fluoro-3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C066	N-(3-(2-((4-((2-idroxietil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C067	N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
50	C068	N-(2-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C069	N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C070	1-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
55	C071	1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
	C072	N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C073	N-(4-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
60	C074	N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C075	N-(3-(2-((3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
65	C076	metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

	C077	N-(3-(2-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
5	C078	N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C079	N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidín-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
10	C080	N-(2-fluoro-3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidín-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C081	N-(3-(2-((5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
15	C082	N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C083	4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida	
20	C084	N-(3-(2-((4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C085	5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	
	C086	N-(3-(2-((5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
25	C087	N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C088	N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
30	C089	metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato	
	C090	4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxílico ácido	
35	C091	N-(3-(2-((4-(2-oxooxazolidín-3-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C092	N-(3-(2-((4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C093	4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxamida	
40	C094	N-(3-(2-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C095	N-(3-(2-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C096	N-(3-(2-((4-(2-oxopirrolidín-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
45	C097	N-(3-(2-((4-(2-oxoimidazolidín-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C098	N-(3-(2-((4-(3-hidroxipirrolidín-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C099	N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
50	C100	N-(4-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C101	metil 2-acrilamido-6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)benzoato	
55	C102	N-(3-(2-((4-(1,4-oxazepán-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C103	N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C104	metil 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato	
60	C105	N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C106	N-(3-(2-((4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
	C107	N-(3-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	
65	C108	N-(3-(2-((4-(2-hidroxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida	

	C109	N-(3-(2-((4-(2-(azetidín-1-il)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C110	N-(3-(2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
5	C111	N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C112	N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
10	C113	(S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C114	(S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
15	C115	(R)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C116	N-(3-(2-((4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C117	N-(3-(2-((4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
20	C118	N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C119	(R)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C120	N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
25	C121	(S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C122	N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C123	(R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
30	C124	N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C125	N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C126	N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
35	C127	(S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C128	(S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
40	C129	(R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C130	(R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
45	C131	(S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C132	N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-pirazol-5-il)acrilamida
	C133	(R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
50	C134	N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C135	N-(3-(2-((4-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C136	N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
55	C137	N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C138	N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
60	C139	N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C140	N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
65	C141	N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

ES 2 729 381 T3

5	C143	N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C144	N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-hidroxi)etil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C145	N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
10	C146	N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C147	N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
15	C148	N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C149	N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
20	C150	N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C151	N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
25	C152	N-(3-(2-((4-(4-(2-metoxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C153	N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
30	C154	N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C155	N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
35	C156	N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C157	N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-fluoro)etil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
40	C158	N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C159	N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C160	N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
45	C161	N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-metoxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C162	N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
50	C163	N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C164	N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
55	C165	N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
	C166	N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
60		

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I se une a una quinasa que incluye, pero sin limitarse a, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1,

65

- Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes y Zap70, que incluye cualquiera de sus versiones mutadas. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa seleccionada del grupo que consiste en EGFR, HER2, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK, y SNARK. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa seleccionada del grupo que consiste en EGFR mutantes tal como EGFR del E746–A750, EGFR del E747–E749/A750P, EGFR del E747–S752/P753S, EGFR del E747–T751/Sins/A750P, EGFR del S752–I759, EGFR G719S, EGFR G719C, EGFR L861Q, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa que es EGFR L858R, EGFR T790M o EGFR L858R/T790M mutantes.
- En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I se une a una quinasa que incluye, pero sin limitarse a, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A–Raf, B–Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c–Raf–1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes y Zap70, incluyendo cualquiera de sus versiones mutadas, con una Kd que es inferior a 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM o 1 μM medida en un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa seleccionada del grupo que consiste en EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746–A750 o EGFR L858R/T790M mutant, Her2, Her4, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Btk, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, KDR, Src y Ret y cualquiera de sus versiones mutadas con una Kd que es inferior a 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM o 1 μM medida en un ensayo *in vitro*. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa seleccionada del grupo que consiste en Btk, KDR, EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M o EGFR L858R/T790M mutantes con una kd que es inferior a 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM o 1 μM medida en un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa la cual es EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746–A750, EGFR L858R/T790M mutant con una kd que es inferior a 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM o 1 μM medida en un ensayo *in vitro*.
- En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa que incluye, pero sin limitarse a, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A–Raf, B–Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c–Raf–1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes y Zap70, incluyendo cualquiera de sus versiones mutadas. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa seleccionada del grupo que consiste en EGFR, Btk, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Lck, Lyn, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, KDR, Src y Ret y cualquiera de sus versiones mutadas. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa seleccionada del grupo que consiste en EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746–A750, EGFR T790M o EGFR L858R/T790M mutantes. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa la cual es EGFR o EGFR L858R/T790M mutantes. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa que incluye, pero sin limitarse a, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A–Raf, B–Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c–Raf–1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes y Zap70, incluyendo cualquiera de sus versiones mutadas con un IC_{50} en un ensayo *in vitro* de 10 μM , 5 μM , 2 μM , 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM o menos según lo establecido en un ensayo de quinasa *in vitro*. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa seleccionada del grupo que consiste en EGFR, HER2, HER3, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK y SNARK, Src y Ret y cualquiera de sus versiones mutadas con un IC_{50} en un ensayo *in vitro* de 10 μM , 5 μM , 2 μM , 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM o menos según lo establecido en un ensayo de quinasa *in vitro*. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa seleccionada del grupo que consiste en EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746–A750, EGFR T790M o EGFR L858R/T790M mutantes con un IC_{50} en un ensayo *in vitro* de 10 μM , 5 μM , 2 μM , 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM o menos según lo establecido en un ensayo de quinasa *in vitro*. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa la cual es EGFR o EGFR L858R/T790M mutantes con un IC_{50} en un ensayo *in vitro* de 10 μM , 5 μM , 2 μM , 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM o menos según lo establecido en un ensayo de quinasa *in vitro*.
- En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I inhibe la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M o EGFR L858R/T790M con un IC_{50} en un ensayo *in vitro* de 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM o menos según lo establecido en un ensayo de quinasa *in vitro*.
- En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A–Raf, B–Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c–Raf–1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alpha, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes y Zap70, incluyendo cualquiera de sus versiones mutadas. Por ejemplo, el

compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746–A750 o EGFR L858R/T790M, HER2, HER3, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK, y SNARK, Src y Ret. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746–A750 o EGFR L858R/T790M mutantes.

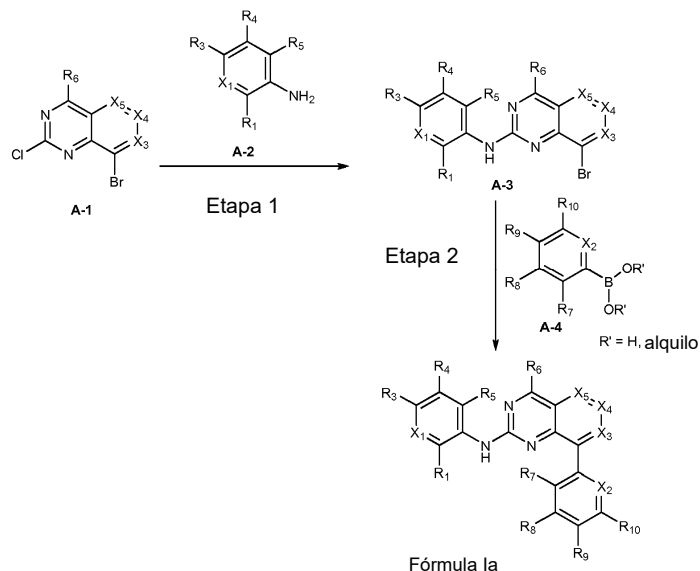
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746–A750 o EGFR L858R/T790M mutantes en relación a una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en ABL1, AKT1 (PKB alpha), AURKB (Aurora B), BLK, BTK, CDK1/ciclina B, CHEK1 (CHK1), CSF1R (FMS), CSNK1G2 (CK1 gamma 2), EGFR (ErbB1), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT3, FRAP1 (mTOR), FYN, IGF1R, IKKBK (IKK beta), INSR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, LCK, LYN A, MAP2K1 (MEK1), MAP4K5 (KHS1), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 alpha), MAPKAPK2, MET (cMet), PDGFRB (PDGFR beta), PIK3CA/PIK3R1 (p110 alpha/p85 alpha)PRKCB2 (PKC beta II), PTK2B (FAK2), PTK6 (Brk), RAF1 (cRAF) Y340D Y341D, RET, RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SRMS (Srm), y YES1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en EGFR L858R, EGFR T790M EGFR del E746–A750 o EGFR L858R/T790M con un IC₅₀ que es 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/7, 1/10, 1/15, 1/20, 1/25, 1/30, 1/40, 1/50, 1/100, 1/150, 1/200, 1/300, 1/400, 1/500, 1/1000, 1/2000 o menos del IC₅₀ para una quinasa seleccionada del grupo que consiste en ABL1, AKT1 (PKB alpha), AURKB (Aurora B), BLK, BTK, CDK1/ciclina B, CHEK1 (CHK1), CSNK1G2 (CK1 gamma 2), EGFR (ErbB1), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT3, FRAP1 (mTOR), FYN, IGF1R, IKKBK (IKK beta), INSR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, LCK, LYN A, MAP2K1 (MEK1), MAP4K5 (KHS1), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 alpha), MAPKAPK2, MET (cMet), PDGFRB (PDGFR beta), PIK3CA/PIK3R1 (p110 alpha/p85 alpha)PRKCB2 (PKC beta II), PTK2B (FAK2), PTK6 (Brk), RAF1 (cRAF) Y340D Y341D, RET, RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SRMS (Srm) y YES1.

En algunas modalidades, uno o más compuestos de Fórmula I son capaces de inhibir la proliferación celular. Por ejemplo, en algunas modalidades, uno o más compuestos de Fórmula I inhiben la proliferación de células tumorales o líneas de células tumorales. Por ejemplo, tales líneas celulares expresan una quinasa la cual es EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746–A750 o EGFR L858R/T790M mutantes. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I inhiben la proliferación de células de A549, A431, HCC827 o H1975 *in vitro* en un modelo *in vivo* tal como un modelo de xenoinjerto en ratón. En algunas modalidades, la proliferación de las células HCC827 o H1975 cultivadas *in vitro* puede inhibirse con un IC₅₀ de menos de 100 µM, 75 µM, 50 µM, 25 µM, 15 µM, 10 µM, 5 µM, 3 µM, 2 µM, 1 µM o menos por uno o más compuestos de Fórmula I.

B. Métodos de preparación

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse por las rutas descritas a continuación. Los materiales usados en la presente descripción están disponibles comercialmente o se preparan mediante métodos sintéticos generalmente conocidos en la técnica. Estos esquemas no se limitan a los compuestos enumerados o por cualquier sustituyente particular, que se emplean con fines ilustrativos. Aunque se describen y representan varias etapas en el Esquema A, las etapas en algunos casos pueden llevarse a cabo en un orden diferente al orden que se muestra en el Esquema A. Se pueden hacer varias modificaciones a estos esquemas de reacción sintética y se sugerirán a un experto en la técnica que se refiera a la descripción contenida en esta Solicitud. La numeración no corresponde necesariamente a la de las reivindicaciones u otras tablas.

Esquema A



En el Esquema A, A-1 reacciona con A-2 en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen Cs₂CO₃, NaH, KH, t-BuOK, LiH y CaH₂. Los solventes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, DMF, DMSO, DMA y N-metil piperidona. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de 25 a 240 °C. La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki de A-3 con ácido borónico o éster A-4 en presencia de una base, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y un catalizador de Pd, da los compuestos de Fórmula Ia. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de 25 a 180 °C en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano, agua, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos.

5

10

15

20

25

30

35

40

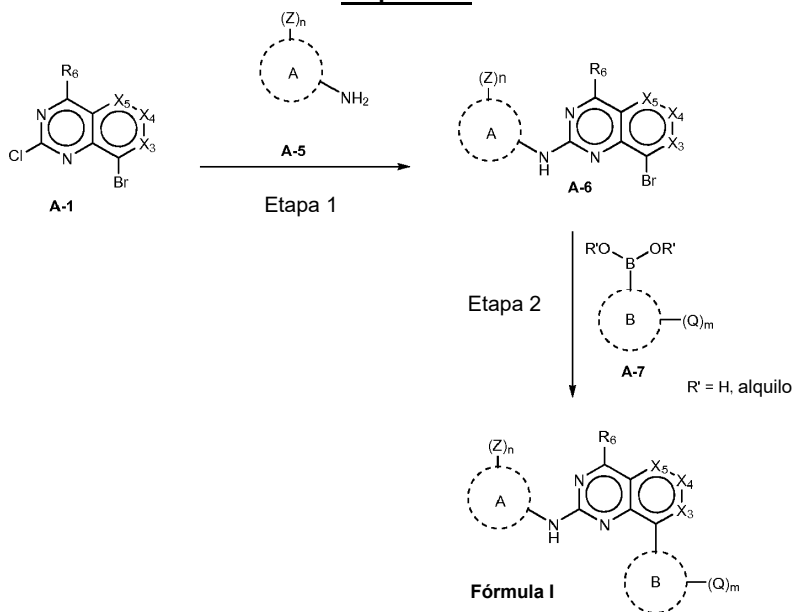
45

50

55

60

Esquema B



En el Esquema B, A-1 reacciona con A-5 en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen Cs₂CO₃, NaH, KH, t-BuOK, LiH, y CaH₂. Los solventes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, DMF, DMSO, DMA, y N-metil piperidona. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de 25 a 240 °C. La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki de A-6 con ácido borónico o éster A-7 en presencia de una base, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y un catalizador de Pd, da los compuestos de Fórmula I. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de 25 a 180 °C en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano, agua, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos.

C. Formulaciones y composiciones farmacéuticas

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se formulan en composiciones farmacéuticas. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación propia depende de la ruta de administración escogida. Cualquier técnica, portador y excipiente farmacéuticamente aceptables se usan como adecuados para formular las composiciones farmacéuticas descritas en la presente: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

En la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un diluyente(s), excipiente(s) o portador(es) farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las cuales los compuestos de Fórmula I se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación. En la presente descripción se incluyen todas las combinaciones de agentes activos establecidas en la sección de terapias de combinación a continuación y a lo largo de esta descripción. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de Fórmula I.

Una composición farmacéutica, como se usa en la presente, se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula I, con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas modalidades, cuando se practican los métodos de tratamiento o uso proporcionados en la presente, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de

Fórmula I, proporcionados en la presente, se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad o afección a tratar. En modalidades específicas, el mamífero es un humano. En ciertas modalidades, las cantidades terapéuticamente eficaces varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos descritos en la presente descripción se usan individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una modalidad, uno o más compuestos de Fórmula I, se formulan en una solución acuosa. En modalidades específicas, la solución acuosa se selecciona de, a manera de ejemplo solamente, un tampón fisiológicamente compatible, como la solución de Hank, la solución de Ringer o un tampón salino fisiológico. En otras modalidades, uno o más compuestos de Fórmula I, se formulan para administración transmucosa. En modalidades específicas, las formulaciones transmucosales incluyen penetrantes que son apropiados para la barrera a permear. En aún otras modalidades en donde los compuestos descritos en la presente descripción se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En modalidades específicas, tales soluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción se formulan para administración oral. Los compuestos descritos en la presente descripción, incluidos los compuestos de Fórmula I, se formulan combinando los compuestos activos, por ejemplo, con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En varias modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se formulan en formas de dosificación oral que incluyen, a manera de ejemplo solamente, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, lechadas, suspensiones y similares.

En ciertas modalidades, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, luego de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener los núcleos de comprimidos o de grageas. Los excipientes adecuados son, particularmente, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En modalidades específicas, se añaden opcionalmente agentes desintegrantes. Los agentes desintegrantes incluyen, a manera de ejemplo, croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico.

En una modalidad, las formas de dosificación, tales como núcleos de grageas y de comprimidos, se proporcionan con uno o más recubrimientos adecuados. En modalidades específicas, las soluciones de azúcar concentradas se usan para recubrir la forma de dosificación. Las soluciones de azúcar contienen, opcionalmente, componentes adicionales, tales como a manera de ejemplo solamente, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Los colorantes y/o pigmentos también se agregan opcionalmente a los recubrimientos para fines de identificación. Además, los colorantes y/o pigmentos se usan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

En ciertas modalidades, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente descripción se formulan en otras formas de dosificación oral. Las formas de dosificación oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En modalidades específicas, las cápsulas duras contienen los ingredientes activos en mezcla con uno o más rellenos. Los rellenos incluyen, a manera de ejemplo, lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En otras modalidades, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, a manera de ejemplo, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, se añaden opcionalmente estabilizadores.

En otras modalidades, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente descripción se formulan para administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, a manera de ejemplo solamente, comprimidos, pastillas para chupar o geles. En otras modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se formulan para inyección parental, incluyendo formulaciones adecuadas para inyección en bolo o infusión continua. En modalidades específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria (*por ejemplo* en ampollas) o en recipientes de múltiples dosis. Opcionalmente, a las formulaciones para inyección se agregan conservantes. En otras modalidades, la composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I se formula en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensión, solución o emulsión estéril en vehículos oleosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En modalidades específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En modalidades adicionales, las suspensiones de los compuestos activos se preparan como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Los solventes o vehículos lipófilos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas descritas en la

presente descripción incluyen, a manera de ejemplo solamente, aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como etil oleato o triglicéridos o liposomas. En ciertas modalidades específicas, las suspensiones para inyección acuosas contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión tal como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, en otras modalidades, el ingrediente activo está en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

En otras modalidades, los compuestos de Fórmula I se administran por vía tópica. Los compuestos descritos en la presente descripción se formulan en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. Las composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes que mejoran la tonicidad, tampones y conservantes.

En otras modalidades, los compuestos de Fórmula I se formulan para la administración transdérmica. En modalidades específicas, las formulaciones transdérmicas emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En diversas modalidades, dichos parches se construyen para la administración continua, pulsátil o a pedido de agentes farmacéuticos. En modalidades adicionales, la administración transdérmica de los compuestos de Fórmula I, se realiza mediante parches iontoforéticos y similares. En ciertas modalidades, los parches transdérmicos proporcionan una administración controlada de los compuestos de Fórmula I. En modalidades específicas, la velocidad de absorción disminuye mediante el uso de membranas que controlan la velocidad o al atrapar el compuesto dentro de una matriz de polímero o gel. En modalidades alternativas, se usan potenciadores de absorción para aumentar la absorción. Los potenciadores de absorción o portadores incluyen solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles que ayudan el paso a través de la piel. Por ejemplo, en una modalidad, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

En otras modalidades, los compuestos de Fórmula I, se formulan para administración por inhalación. Varias formas adecuadas para la administración por inhalación incluyen, pero sin limitarse a, aerosoles, neblinas o polvos. Las composiciones farmacéuticas de Fórmula I, se suministran convenientemente en forma de una presentación de atomizador en aerosol desde paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En modalidades específicas, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se determina al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. En ciertas modalidades, se formulan cápsulas y cartuchos, por ejemplo, a manera de ejemplo solamente, de gelatina para usar en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

En otras modalidades, los compuestos de Fórmula I se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de jalea o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos. así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como, por ejemplo, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier manera convencional mediante el uso uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación propia depende de la ruta de administración escogida. Cualquier técnica, portador y excipientes farmacéuticamente aceptables se usan opcionalmente según sea adecuado. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, se fabrican de manera convencional, tal como, a manera de ejemplo solamente, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de Fórmula I, descrito en la presente descripción como un ingrediente activo. El ingrediente activo se encuentra en forma de ácido libre o de base libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente descripción incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en la presente descripción se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente descripción. Además, los compuestos descritos en la presente descripción abarcan formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos expuestos en la presente se consideran también descritos en la presente descripción. Además, las composiciones

farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, tampones y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5 Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente descripción incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o portadores inertes, farmacéuticamente
 10 aceptables, para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero sin limitarse a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que
 15 contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se describe en la presente descripción. Las composiciones semisólidas incluyen, pero sin limitarse a, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción incluye soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de su uso o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como
 20 agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampones de pH, etc.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula I, toma
 25 ilustrativamente la forma de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o en ambos. Típicamente, cuando la composición se administra como una solución o suspensión, una primera porción del agente está presente en la solución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas modalidades, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras modalidades, la composición líquida es acuosa.

En ciertas modalidades, la suspensión acuosa útil contiene uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los
 30 polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa y polímeros insolubles en agua tales como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Ciertas composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado por ejemplo de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

Además, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar en la
 35 solubilidad de un compuesto de Fórmula I. El término "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Ciertos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, como pueden ser glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 y glicol éteres.

Además, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste de pH o agentes
 40 tampón, incluyendo ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Además, las composiciones útiles incluyen, opcionalmente, una o más sales en una cantidad requerida para llevar la
 45 osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfórico, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad
 50 microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio, tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Otras composiciones útiles incluyen uno o más tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros fines. Los
 55 tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, *por ejemplo*, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (60); y alquiléteres de polioxietileno y alquilfenil éteres, *por ejemplo*, octoxinol 10, octoxinol 40.

Otras composiciones útiles incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando sea
 60 necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, a manera de ejemplo solamente, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En ciertas modalidades, las composiciones de suspensión acuosa se envasan en recipientes de una sola dosis que
 65 no pueden volver a cerrarse. Alternativamente, se usan recipientes que pueden volver a cerrarse con dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

En modalidades alternativas, se emplean otros sistemas de administración para los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos o portadores de administración útiles en la presente descripción. En ciertas modalidades, también se emplean los solventes orgánicos tales como *N*-metilpirrolidona. En modalidades adicionales, los compuestos descritos en la presente descripción se administran usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida son útiles en la presente descripción. En algunas modalidades, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante unas semanas y hasta por 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se emplean estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En ciertas modalidades, las formulaciones descritas en la presente descripción comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizantes generales. Ejemplos de tales agentes estabilizantes, incluyen, pero sin limitarse a: (a) aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % p/v de glicerol, (b) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % p/v de metionina, (c) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % p/v de monotioglicerol, (d) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de EDTA, (e) aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) 0,003 % a aproximadamente 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) 0,001 % a aproximadamente 0,05 % p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos.

D. Rutas de administración

Las rutas de administración adecuadas incluyen, pero sin limitarse a, administración oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, a manera de ejemplo solamente, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

En ciertas modalidades, un compuesto como se describe en la presente se administra de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, a través de la inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En modalidades específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, en otras modalidades, el fármaco se administra en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. En tales modalidades, los liposomas se dirigen a y se absorben selectivamente por el órgano. En otras modalidades, el compuesto como se describe en la presente se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras modalidades, el compuesto descrito en la presente se administra por vía tópica.

E. Kits/Artículos de Fabricación

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente descripción, también se proporcionan kits y artículos de fabricación. En algunas modalidades, los kits comprenden un portador, paquete o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes, tales como viales, tubos y similares, cada uno de los recipientes comprende uno de los elementos separados que se usarán en un método descrito en la presente descripción. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes están formados por una variedad de materiales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en la presente descripción contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen aquellos que se encuentran, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. núms. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, pero sin limitarse a, envases de burbuja, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y el tratamiento previstos. Por ejemplo, el(los) recipiente(s) incluye(n) uno o más compuestos descritos en la presente, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en la presente descripción. El(los) recipiente(s) tiene(n) opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en la presente descripción.

Por ejemplo, un kit típicamente incluye uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero sin limitarse a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; portador, empaque, recipiente, vial y/o etiquetas de los tubos que enumeran el contenido y/o las instrucciones de uso y los

prospectos con instrucciones de uso. Típicamente también se incluirá un conjunto de instrucciones. Una etiqueta está opcionalmente en o asociada con el recipiente. Por ejemplo, una etiqueta está en un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están pegados, moldeados o grabados en el recipiente, una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. Además, se usa una etiqueta para indicar que los contenidos se usarán para una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica las instrucciones de uso de los contenidos, tal como en los métodos descritos en la presente descripción. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto proporcionado en la presente descripción. Por ejemplo, el paquete contiene una lámina de metal o plástico, como un envases de burbuja. O, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado de instrucciones para la administración. O, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado de un aviso asociado con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos para medicamentos recetados o el prospecto del producto aprobado. En algunas modalidades, las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente descripción formulado en un portador farmacéutico compatible se preparan, se colocan en un recipiente apropiado y se etiquetan para el tratamiento de una afección indicada.

20 F. Métodos de uso

Las entidades químicas descritas en la presente descripción son útiles en el tratamiento o en la preparación de un medicamento para el tratamiento de diversos trastornos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I son útiles como inhibidores de las proteínas quinasas. En algunas modalidades, las entidades químicas descritas en la presente descripción son inhibidores de una o más quinasas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I son inhibidores de EGFR y de mutantes de esas quinasas, que incluyen el mutante de EGFR del E746–A750, EGFR del E747–E749/A750P, EGFR del E747–S752/P753S, EGFR del E747–T751/Sins/A750P, EGFR del S752–I759, EGFR G719S, EGFR G719C, EGFR L861Q, EGFR L858R, EGFR T790M o EGFR L858R/T790M. Por lo tanto, sin querer limitarse a ninguna teoría particular, los compuestos de Fórmula I son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde la activación de una o más quinasas, tal como EGFR, que está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación de EGFR quinasa está implicada en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse "enfermedad mediada por EGFR" o síntoma de la enfermedad. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde la activación de EGFR y/u otras quinasas está implicada en el estado de la enfermedad.

La inhibición de las quinasas puede ensayarse in vitro, in vivo o en una línea celular. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o la actividad ATPasa de la quinasa activada. Los ensayos in vitro alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la quinasa. La unión del inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el inhibidor, formando complejos y determinando la cantidad de radiomarcadores unidos. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse mediante la ejecución de un experimento de competencia donde los nuevos inhibidores se incuban con quinasa unida a radioligandos conocidos. A la concentración de 1 micromolar, uno o más compuestos de la presente descripción exhiben al menos aproximadamente 50 %, 60 %, 70, 80 %, 90 % o incluso una mayor inhibición de las quinasas incluidas EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746–A750, EGFR T790M o EGFR L858R/T790M.

Las entidades químicas descritas en la presente descripción pueden prepararse en forma sustancialmente pura, típicamente mediante métodos cromatográficos estándar, antes de la formulación en una forma farmacéuticamente aceptable.

Las entidades químicas descritas en la presente descripción pueden usarse en el tratamiento de una variedad de cánceres. Los cánceres que pueden prevenirse y/o tratarse por las entidades químicas, composiciones y métodos descritos en la presente descripción incluyen, pero sin limitarse a, sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo, carcinomas, por ejemplo, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, condroma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de la glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y

leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, y enfermedad de las cadenas pesadas.

5 En algunas modalidades, las entidades químicas descritas en la presente descripción se usan para el tratamiento de los cánceres de

- i. sistema digestivo que incluye, sin limitación, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el colon (incluido el colorrectal), el hígado y el conducto biliar intrahepático, la vesícula biliar y otros órganos biliares, páncreas y otros órganos digestivos;
- 10 ii. sistema respiratorio, que incluye, entre otros, laringe, pulmón y bronquios y otros órganos respiratorios;
- iii. piel;
- iv. tiroide;
- v. mamas;
- vi. sistema genital, que incluye, entre otros, cérvix uterino, ovario y próstata;
- 15 vii. sistema urinario, incluyendo, sin limitación, vejiga urinaria y riñón y pelvis renal; y
- viii. cavidad bucal y faringe, incluyendo, sin limitación, lengua, boca, faringe y otra cavidad bucal.

20 En algunas modalidades, las entidades químicas descritas en la presente descripción se usan para el tratamiento del cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer oral.

25 Las entidades químicas descritas en la presente descripción también pueden usarse junto con otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su utilidad particular frente a la afección que se está tratando. Por ejemplo, las entidades químicas descritas en la presente descripción pueden ser útiles en combinación con al menos un agente anticancerígeno y/o citotóxico adicional. Además, las entidades químicas descritas en la presente descripción también pueden ser útiles en combinación con otros inhibidores de partes de la vía de señalización que vinculan los receptores del factor de crecimiento de la superficie celular a señales nucleares que inician la proliferación celular.

30 Dichos agentes citotóxicos y/o anticancerígenos conocidos que pueden usarse en combinación con las entidades químicas descritas la presente descripción incluyen:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usa en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluorpirimidinas como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicinC, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y ortodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5a-reductasa tal como finasteride;

(iii) agentes anti-invasión [por ejemplo, inhibidores de la familia de c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3metilenedioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud internacional de patente WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chern., 2004, 47, 66586661) y bosutinib (SK1-606) y inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de la uroquinasa o anticuerpos contra la heparanasa];

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento y anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB 1 cetuximab [Erbix, C225]y cualquiera de los anticuerpos contra el factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento descritos por Stem y otros. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tal como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina; inhibidores de la familia del factor de

crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (RI15777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl quinasa, inhibidores de P13 quinasa, inhibidores de de Plt3 quinasa, inhibidores de CSF-IR quinasa, inhibidores del receptor IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) quinasa; inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) y inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos, como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) y por ejemplo, un inhibidor del receptor de tirosina quinasa VEGF tales como vandetanib(ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-{4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856y WO 98/13354 y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomide, inhibidores de la función de la integrin av~3 y angiostatina)];

(vi) agentes dañinos vasculares tales como Combretastatin A4 y compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a las dianas mencionadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(ix) enfoques de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques GDEPT (terapia profármaco con enzimas dirigida a los genes) tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del sujeto a la quimioterapia o radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(x) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, los enfoques ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del sujeto, tal como la transfección con citoquinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la energía de la célula T , enfoques que usan células inmunes transfectadas, tales como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

En ciertas modalidades, al menos una entidad química se administra en combinación con uno o más agentes seleccionados de paclitaxel, bortezomib, dacarbazina, gemcitabina, trastuzumab, bevacizumab, capecitabina, docetaxel, erlotinib, inhibidores de la aromatasa, tales como AROMASIN™ (exemestane) e inhibidores del receptor de estrógeno, tal como FASLODEX™ (fulvestrant).

Cuando una entidad química descrita en la presente descripción se administra en un sujeto humano, la dosis diaria normalmente será determinada por el médico que la prescribe y la dosis generalmente varía de acuerdo con la edad, peso y respuesta del sujeto individual, así como la gravedad de los síntomas del sujeto.

En una aplicación ilustrativa, se administra una cantidad adecuada de al menos una entidad química a un mamífero en tratamiento para el cáncer, por ejemplo, cáncer de mama. La administración típicamente ocurre en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día (administrada en dosis únicas o divididas), tal como al menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis terapéutica particular puede incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de la entidad química, tal como incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg. La cantidad de al menos una entidad química en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, tal como de aproximadamente 1 mg a 300 mg, por ejemplo 10 mg a 200 mg, de acuerdo a la aplicación particular. La cantidad administrada variará en dependencia del valor de IC₅₀ particular de al menos una entidad química usada y del criterio del médico tratante teniendo en cuenta factores tales como la salud, el peso y la edad. En aplicaciones combinadas en las que al menos una entidad química descrita en la presente descripción no es el único ingrediente activo, puede ser posible administrar cantidades menores de al menos una entidad química y aún tener un efecto terapéutico o profiláctico.

En algunas modalidades, la preparación farmacéutica está en forma de dosis unitaria. En esa forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del sujeto y la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro de la experiencia del

especialista en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menos de la dosis óptima de al menos una entidad química. Después de eso, la dosis se aumenta en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosis total diaria puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si se desea.

La cantidad y la frecuencia de administración de al menos una entidad química descrita en la presente descripción y, si corresponde, otros agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia, se regularán de acuerdo con el criterio del médico tratante (facultativo) teniendo en cuenta factores tales como la edad, la afección y el tamaño del sujeto, así como la gravedad de la enfermedad a tratar.

El agente quimioterapéutico y/o la radioterapia pueden administrarse de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la técnica que la administración del agente quimioterapéutico y/o la radioterapia puede variar dependiendo de la enfermedad que se esté tratando y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o la radioterapia en esa enfermedad. Además, de acuerdo con el conocimiento del clínico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosis y tiempos de administración) pueden variar en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados (es decir, agente antineoplásico o radiación) en el sujeto y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

Además, en general, al menos una de las entidades químicas descritas en la presente descripción no necesitan administrarse en la misma composición farmacéutica que un agente quimioterapéutico y, por sus diferentes características físicas y químicas, pueden administrarse por una ruta diferente. Por ejemplo, las entidades químicas/composiciones pueden administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre de las mismas, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, siempre que sea posible, en la misma composición farmacéutica, está dentro del conocimiento del clínico especialista. La administración inicial puede realizarse de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica y basado en los efectos observados, la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración pueden modificarse después por el clínico especialista.

La elección particular de la entidad química (y, cuando corresponda, el agente quimioterapéutico y/o la radiación) dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y de su criterio de la afección del sujeto y del protocolo de tratamiento apropiado.

Las entidades químicas descritas en la presente descripción (y, cuando sea apropiado, el agente quimioterapéutico y/o la radiación) pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, la afección del sujeto y la elección real del agente quimioterapéutico y/o la radiación a ser administrada en conjunto (es decir, dentro de un único protocolo de tratamiento) con la entidad química/composición.

En aplicaciones y usos combinados, la entidad química/composición y el agente quimioterapéutico y/o la radiación no necesitan administrarse simultánea o esencialmente simultáneamente y el orden inicial de administración de la entidad química/composición y el agente quimioterapéutico y/o la radiación, puede que no sea importante. Por lo tanto, al menos una entidad química descrita en la presente descripción puede administrarse primero, seguida de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; o el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse primero, seguido de la administración de al menos una entidad química descrita en la presente descripción. Esta administración alterna puede repetirse durante un protocolo de tratamiento único. La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está dentro del conocimiento del médico experimentado después de evaluar la enfermedad que se está tratando y la condición del sujeto. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o la radiación puede administrarse primero, y después el tratamiento continúa con la administración de al menos una entidad química descrita en la presente descripción, donde se considere ventajoso, mediante la administración del agente quimioterapéutico y/o la radiación y así sucesivamente hasta que el protocolo de tratamiento se complete.

Por lo tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de una entidad química/composición para el tratamiento de acuerdo con las necesidades del sujeto individual, a medida que avanza el tratamiento.

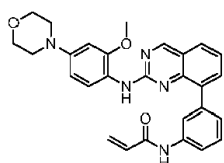
El médico tratante, al juzgar si el tratamiento es eficaz a la dosis administrada, considerará el bienestar general del sujeto así como los signos más definidos, como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento del tumor y la disminución real del tumor, o la inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor puede medirse por métodos estándar tales como estudios radiológicos, por ejemplo, exploración CAT o MRI y las mediciones sucesivas pueden usarse para evaluar si el crecimiento del tumor se ha retrasado o no o incluso si se revierte. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, tal como el dolor y la mejora de la condición general también se pueden usar para ayudar a juzgar la efectividad del tratamiento.

EJEMPLOS

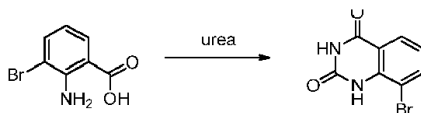
Los siguientes ejemplos sirven para describir de manera más completa la manera de usar la descripción. Estos ejemplos se presentan con propósitos ilustrativos y no deben servir para limitar el verdadero alcance de los ejemplos de la descripción y que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones son ejemplos de referencia.

Al llevar a cabo los procedimientos de los métodos descritos en la presente descripción, debe entenderse, por supuesto, que las referencias a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo particulares y similares no pretenden ser limitantes, sino que deben leerse de modo que incluya todos los materiales relacionados que un experto en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta esa discusión. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro todavía se obtienen resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán suficiente conocimiento de tales sistemas y metodologías para, sin experimentación excesiva, poder realizar tales sustituciones que servirán óptimamente a sus fines al usar los métodos y procedimientos descritos en la presente descripción.

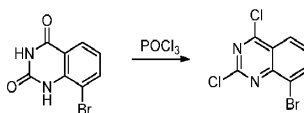
Ejemplo 1: Preparación de N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



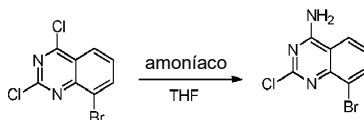
N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



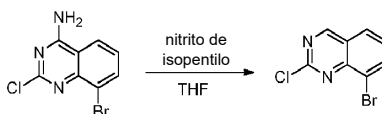
Una mezcla de ácido 2-amino-3-bromobenzoico (10,8 g, 50 mmol, 1 eq.) y urea (15 g, 250 mmol, 5 eq.) se agitó a 200 °C por 3 h, después se enfrió y se vertió en agua helada. El sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O por tres veces y se secó al vacío para proporcionar 8-bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona como un sólido amarillo (12,1 g, ca.100 % de rendimiento).



A una mezcla de 8-bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (12,1 g, 50 mmol, 1 eq.) en POCl₃ (130 mL) se añadió DMF (0,5 mL). La mezcla se agitó a 130°C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA (100 mL) y se vertió en agua helada con agitación vigorosa. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=10:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina como un sólido amarillo (9,1 g, 60 % de rendimiento).

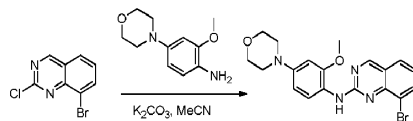


A una solución de hidróxido de amoníaco (25 mL, 330 mmol, 10 eq.) en THF (50 mL) enfriada hasta 0 °C se añadió una solución de 8-bromo-2,4-dicloroquinazolina (9,1 g, 32,7 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min, después se diluyó con EA (100 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=10:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina como un sólido amarillo (7,1 g, 83,5% de rendimiento).

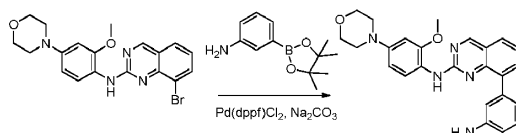


A una solución de 8-bromo-2-cloroquinazolin-4-amina (7,1 g, 27 mmol, 1 eq.) en THF (80 mL) a 70 °C se añadió nitrito de isopentilo (14 mL, 108 mmol, 4 eq.) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a 70 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante

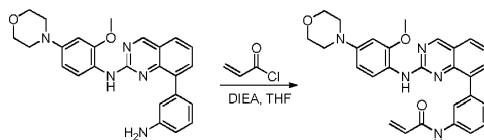
5 cromatografía de columna (PE/EA=5:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-2-cloroquinazolina como un sólido amarillo (1,5 g, 23% de rendimiento).



10 A una solución de 2-metoxi-4-morfolinoanilina (104 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) y 8-bromo-2-cloroquinazolina (121 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en MeCN (10 mL) se añadió K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 120 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=3:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-N-(2-metoxi-4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina como un sólido amarillo (29 mg, 29% de rendimiento).

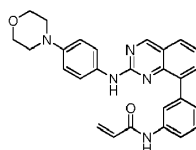


15 A una solución de 8-bromo-N-(2-metoxi-4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (60 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (50 mg, 0,23 mmol, 1,5 eq.) en dioxano (4 mL) se añadió Na₂CO₃ (31,8 mg, 0,3 mmol, 2 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0,007 mmol, 0,05 eq.) bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EA (40 mL) y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1/3, v/v) para proporcionar 8-(3-aminofenil)-N-(2-metoxi-4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina como un sólido amarillo (41 mg, 64% de rendimiento).

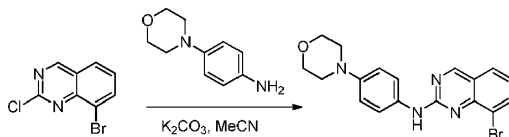


20 A una solución de 8-(3-aminofenil)-N-(2-metoxi-4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (41 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL) se añadió DIEA (0,06 mL, 0,3 mmol, 3 eq.), seguido por cloruro de acrililoilo (0,01 mL, 0,12 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se diluyó con EA (10 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1:3, v/v) para proporcionar N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida como un sólido amarillo (17,3 mg, 36% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 482,2, encontrado 482,1, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,09–8,11 (m, 1 H), 7,81–7,84 (m, 3 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,51–7,55 (m, 2 H), 7,33–7,39 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 4 H), 3,07 (t, 4 H).

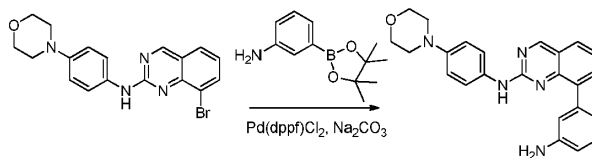
25 Ejemplo 2: Preparación de N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



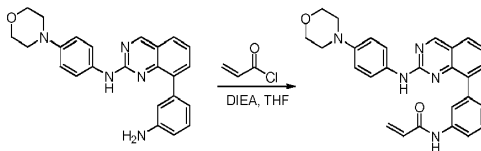
N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



30 A una solución de 4-morfolinoanilina (154 mg, 0,86 mmol, 1 eq.) y 8-bromo-2-cloroquinazolina (210 mg, 0,86 mmol, 1 eq.) en MeCN (10 mL) se añadió K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a 120 °C por 12 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina como un sólido marrón (170 mg, 51,5% de rendimiento).

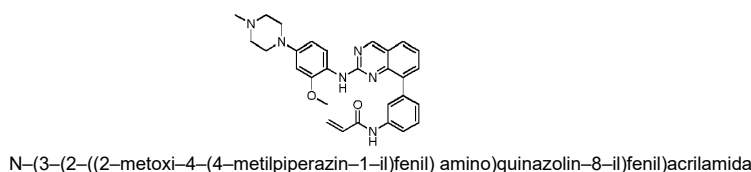


A una solución de 8-bromo-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (77 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (66 mg, 0,3 mmol, 1,5 eq.) en dioxano (5 mL) y H₂O (1 mL) se añadió Na₂CO₃ (63 mg, 0,6 mmol, 3 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,006 mmol, 0,1 eq.) bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EA (30 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1:2, v/v) para proporcionar 8-(3-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina como un sólido amarillo (61 mg, 76,8% de rendimiento).

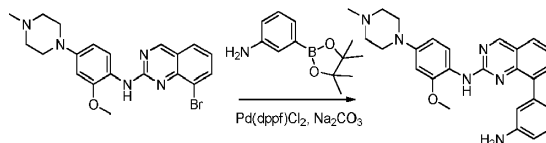


A una solución de 8-(3-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (61 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) en THF (5 mL) se añadió DIEA (0,12 mL, 0,6 mmol, 4 eq.), seguido por cloruro de acrililo (27 mg, 0,3 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía de columna (PE/EA=1:2, v/v) para proporcionar N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida como un sólido amarillo (25,1 mg, 38,7% de rendimiento) LRMS (M+H⁺) m/z calculado 452,2, encontrado 452,3, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 8,02–8,05 (m, 1 H), 7,82–7,84 (m, 2 H), 7,65–7,73 (m, 3 H), 7,50–7,53 (m, 2 H), 7,38 (t, 1 H), 7,26–7,28 (m, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 6,77–6,81 (m, 2 H), 6,45 (dd, 1 H), 6,20–6,26 (m, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,85 (t, 4 H), 3,07 (t, 4 H).

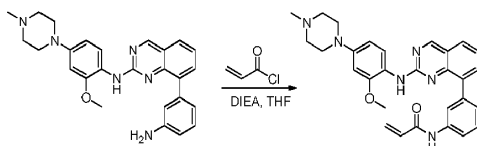
Ejemplo 3: Preparación de N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil) amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



A una solución de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (331 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) y 8-bromo-2-cloroquinazolina (363 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,14 mL, 1,8 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a 110 °C por 12 h. La solución se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (EA/MeOH=5:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (140 mg, 22% de rendimiento).



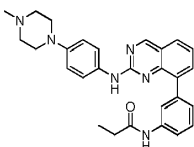
A una solución de 8-bromo-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (140 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (110 mg, 0,5 mmol, 1,5 eq.) en dioxano (10 mL) y H₂O (2 mL) se añadió Na₂CO₃ (70 mg, 0,6 mmol, 3 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C bajo protección de N₂ por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EA (10 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (EA/MeOH=5:1, v/v) para proporcionar 8-(3-aminofenil)-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (110 mg, 75,8% de rendimiento).



A una solución de 8-(3-aminofenil)-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (110 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) en THF (5 mL) se añadió DIEA (0,13 mL, 0,75 mmol, 3 eq.) seguido por cloruro de acrililo (27 mg, 0,3 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se diluyó con EA (10 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se recrystalizó a partir de

EA para proporcionar 8-(3-aminofenil)-N-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina como un sólido amarillo (32.7 mg, 26,4% de rendimiento) LRMS (M+H⁺) m/z calculado 495,2, encontrado 495,3. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 8,57 (d, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,82-7,87 (m, 3 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,52-7,54 (m, 2 H), 7,35-7,42 (m, 2 H), 6,43-6,54 (m, 2 H), 6,26-6,37 (m, 2 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,16 (t, 4 H), 2,64 (t, 4 H), 2,40 (s, 3 H).

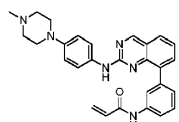
Ejemplo 4: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida



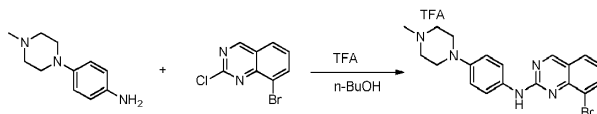
N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida

N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida (20 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 467,2, encontrado 467,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,05 (s, 1 H), 7,62-7,90 (m, 6 H), 7,28-7,49 (m, 5 H), 6,81 (d, 2 H), 3,15 (t, 4 H), 2,61 (t, 4 H), 2,32-2,43 (m, 5 H), 1,12 (t, 3 H).

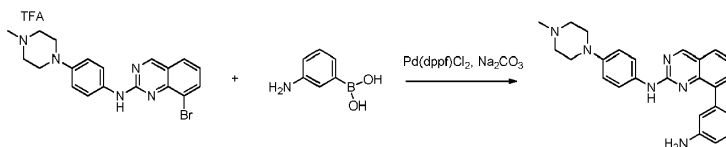
Ejemplo 5: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



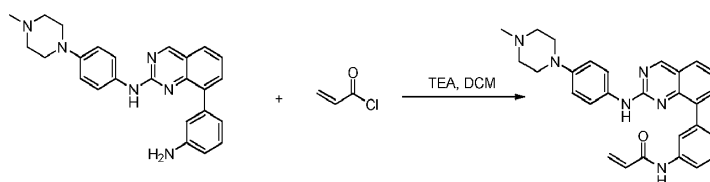
N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



A una suspensión de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (9,55 g, 50 mmol, 1 eq.) y 8-bromo-2-cloroquinazolina (12,1 g, 50 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (200 mL) se añadió TFA (7,6 mL, 100 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C por 12 h. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EA, se secó al vacío para proporcionar 8-bromo-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina como un sólido verde (17,2 g, 67%).



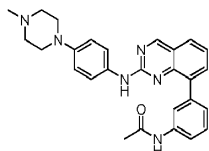
A una solución de 8-bromo-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (17,2 g, 33,6 mmol, 1 eq.) y ácido (3-aminofenil)borónico (5,52g, 40,3 mmol, 1,2 eq.) en dioxano (200 mL) y H₂O (40 mL) se añadió Na₂CO₃ (14,2 g, 134,4 mmol, 4 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (1,4 g, 1,7 mmol, 0,05 eq.) bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EA (30 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=20:1, v/v) para proporcionar 8-(3-aminofenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina como un sólido amarillo (13,3 g, 96% de rendimiento).



A una solución de 8-(3-aminofenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (13,3 g, 32,4 mmol, 1 eq.) en DCM (400 mL) enfriada en un baño de hielo se añadió TEA (9 mL, 64,8 mmol, 2 eq.) se añadió cloruro de acrililo (3,1 mL, 39 mmol, 1,2 eq.) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se lavó con salmuera, se secó sobre N₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10:1, v/v) para proporcionar N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida como un sólido amarillo (11 g, 73% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 465,2, encontrado

465,1, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,06 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,49–7,97 (m, 8 H), 7,34–7,39 (m, 2 H), 6,81 (d, 2 H), 6,42–6,48 (m, 1 H), 6,22–6,31 (m, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,16 (t, 4 H), 2,64 (t, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

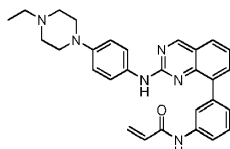
Ejemplo 6: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida



N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida

N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acetamida (20 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z calculado 453,2, encontrado 453,2. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 7,63–7,90 (m, 6 H), 7,50 (d, 2 H), 7,38 (t, 1 H), 7,23 (s, 2 H), 6,83 (d, 2 H), 3,17 (t, 4 H), 2,61 (t, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H).

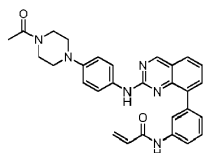
Ejemplo 7: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (44,2 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z calculado 479,2, encontrado 479,2. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,47–7,92 (m, 9 H), 7,38 (t, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,81 (d, 2 H), 6,42–6,46 (m, 2 H), 5,77 (d, 1 H), 3,21–3,24 (m, 4 H), 2,75–2,81 (m, 4 H), 2,63–2,65 (m, 2 H), 1,22–1,29 (m, 3 H).

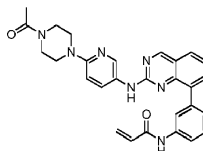
Ejemplo 8: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (653 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z calculado 493,2, encontrado 493,1. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 10,29 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 7,75–8,01 (m, 6 H), 7,32–7,51 (m, 3 H), 6,73 (d, 2 H), 6,44–6,53 (m, 1 H), 6,24–6,53 (m, 1 H), 5,75–5,79 (m, 1 H), 3,54–3,56 (m, 4 H), 2,90–3,00 (m, 4 H), 2,04 (s, 3 H).

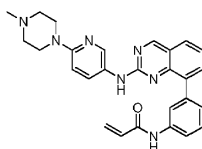
Ejemplo 9: Preparación de N-(3-(2-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (10,4 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z calculado 494,2, encontrado 494,1. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,11–8,13 (m, 1 H), 7,32–7,89 (m, 9 H), 6,26–6,58 (m, 3 H), 5,78 (d, 1 H), 3,40–3,77 (m, 8 H), 2,16 (s, 3 H).

Ejemplo 10: Preparación de N-(3-(2-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



5

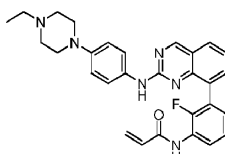
N-(3-(2-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (22 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 465,9, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,18 (s, 1 H), 8,33–8,42 (m, 2 H), 7,82–7,93 (m, 4 H), 7,39–7,49 (m, 3 H), 6,40–6,63 (m, 3 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,52–3,54 (m, 4 H), 2,91–2,94 (m, 4 H), 2,63 (s, 3 H).

10

Ejemplo 11: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida

15



20

N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida

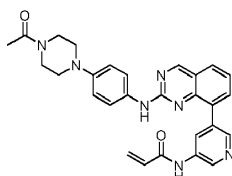
N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida (9,1 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 497,2, encontrado 497,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,09 (s, 1 H), 8,54 (t, 1 H), 7,78–7,80 (m, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 7,23–7,43 (m, 4 H), 7,10 (t, 1 H), 6,71 (d, 2 H), 6,30–6,50 (m, 2 H), 5,84 (d, 1 H), 4,64 (d, 2 H), 3,35–3,38 (m, 4 H), 3,00–3,13 (m, 4 H), 2,84–2,89 (m, 2 H), 1,34–1,43 (m, 3 H).

25

30

Ejemplo 12: Preparación de N-(5-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida

35



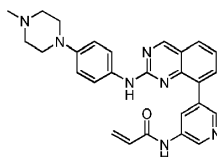
N-(5-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida

N-(5-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida (23,7 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 494,2, encontrado 494,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10,52 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,48–8,50 (m, 2 H), 7,95 (dd, 2 H), 7,70 (d, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 6,72 (d, 2 H), 6,28–6,55 (m, 2 H), 5,82 (d, 1 H), 3,50–3,56 (m, 4 H), 2,90–3,02 (m, 4 H), 2,05 (s, 3 H).

45

Ejemplo 13: Preparación de N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida

50



N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida

N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida (24,2 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 465,9, ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,16 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,47–8,48 (s, 1 H), 7,85–7,89 (m, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,43 (t, 1 H), 6,81 (d, 2 H), 6,45–6,49 (m, 2 H), 5,86 (dd, 1 H), 3,17–3,20 (m, 4 H), 2,90–2,93 (m, 4 H), 2,59 (s, 3 H).

60

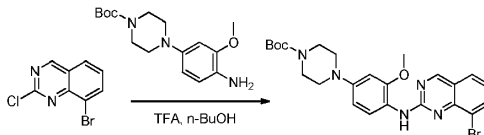
Ejemplo 14: Preparación de terc-butil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato

65

5

terc-butil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato

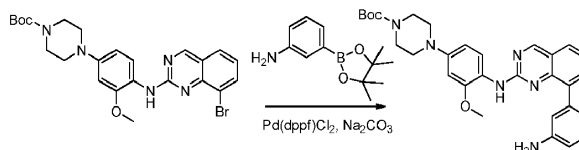
10



15

A una solución de terc-butil 4-(4-amino-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato (450 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) y 8-bromo-2-cloroquinazolina (363 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,14 mL, 1,8 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a 110 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA, se lavó con aqueous solución de Na₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1:1, v/v) para proporcionar terc-butil 4-(4-((8-bromoquinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato como un sólido amarillo (110 mg, 13%).

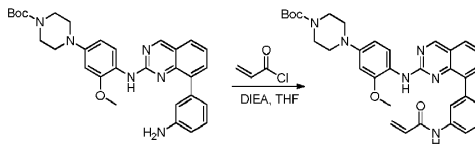
20



25

A una solución de terc-butil 4-(4-((8-bromoquinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato (110 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (66 mg, 0,3 mmol, 1,5 eq.) en dioxano (10 mL) y H₂O (2 mL) se añadió Na₂CO₃ (43 mg, 0,4 mmol, 2 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C bajo protección de N₂ por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EA (20 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1:1, v/v) para proporcionar terc-butil 4-(4-((8-(3-aminofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato (82 mg, 72% de rendimiento).

35



40

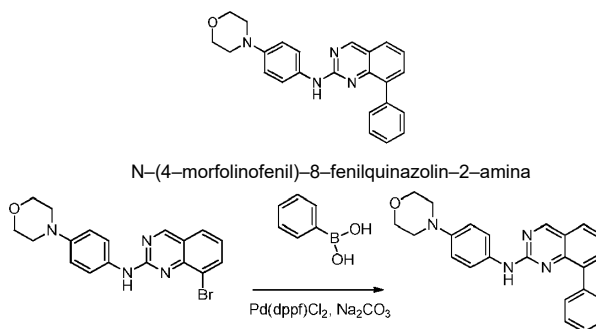
A una solución de terc-butil 4-(4-((8-(3-aminofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato (82 mg, 0,16 mmol, 1 eq.) en THF (5 mL) se añadió DIEA (0,1 mL, 0,48 mmol, 3 eq.) seguido por cloruro de acrililo (30 mg, 0,32 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=2:3, v/v) para proporcionar terc-butil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato como un sólido amarillo (19,7 mg, 22% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 581,3, encontrado 581,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,09 (s, 1 H), 8,58 (d, 2 H), 8,11 (d, 1 H), 7,82–7,87 (m, 3 H), 7,73 (d, 1 H), 7,52–7,54 (m, 1 H), 7,36–7,41 (m, 2 H), 6,45–6,55 (m, 2 H), 6,21–6,35 (m, 2 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,58 (t, 4 H), 3,04 (t, 4 H), 1,48 (s, 9 H).

45

50

Ejemplo 15: Preparación de N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina

55

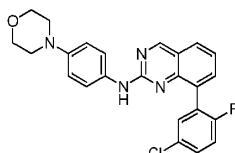


60

65

A una solución de 8-bromo-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (77 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) y ácido fenilborónico (37 mg, 0,3 mmol, 1,5 eq.) en dioxano (5 mL) y H₂O (1 mL) se añadió Na₂CO₃(63 mg, 0,6 mmol, 3 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,006 mmol, 0,1 eq.) bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C bajo protección de N₂ por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EA (15 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1:1, v/v) para proporcionar N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. (30,3 mg, 39,4% de rendimiento) LRMS (M+H⁺) m/z calculado 383,2, encontrado 383,1. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 7,63–7,81 (m, 6 H), 7,38–7,53 (m, 4 H), 7,21 (s, 1 H), 6,81 (d, 2 H), 3,88 (t, 4 H), 3,10 (t, 4 H).

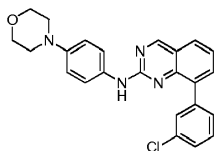
Ejemplo 16: Preparación de 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil) quinazolin-2-amina



8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil) quinazolin-2-amina

8-(5-Cloro-2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (80 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina LRMS (M+H⁺) m/z calculado 435,1, encontrado 435,1. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 7,76–7,79 (m, 2 H), 7,61–7,64 (m, 1 H), 7,54–7,56 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,82–6,85 (m, 2 H), 3,88 (t, 4 H), 3,10 (t, 4 H).

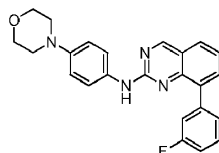
Ejemplo 17: Preparación de 8-(3-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina



8-(3-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina

8-(3-Clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (50,4 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 417,1, encontrado 417,1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,09 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,74–7,81 (m, 2 H), 7,60–7,67 (m, 3 H), 7,37–7,45 (m, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,90 (d, 2 H), 3,90 (t, 4 H), 3,13 (t, 4 H).

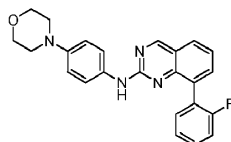
Ejemplo 18: Preparación de 8-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil) quinazolin-2-amina



8-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil) quinazolin-2-amina

8-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (58,6 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 401,2, encontrado 401,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,59–7,83 (m, 5 H), 7,37–7,57 (m, 3 H), 7,31 (s, 1 H), 7,13–7,19 (m, 1 H), 6,86 (d, 2 H), 3,90 (t, 4 H), 3,13 (t, 4 H).

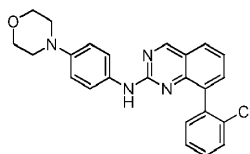
Ejemplo 19: Preparación de 8-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil) quinazolin-2-amina



8-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil) quinazolin-2-amina

8-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (40,2 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 401,2, encontrado 401,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,76–7,83 (m, 2 H), 7,55–7,60 (m, 3 H), 7,23–7,42 (m, 5 H), 6,78 (d, 2 H), 3,89 (t, 4 H), 3,10 (t, 4 H).

Ejemplo 20: Preparación de 8-(2-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina



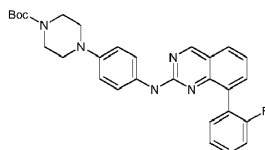
5

8-(2-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina

8-(2-Clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (19,4 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 417,1, encontrado 417,1, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,75–7,80 (m, 3 H), 7,59–7,62 (m, 1 H), 7,38–7,451 (m, 6 H), 7,18 (s, 1 H), 6,73 (d, 2 H), 3,87 (t, 4 H), 3,09 (t, 4 H).

10

Ejemplo 21: Preparación de terc-butil 4-(4-((8-(2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato



15

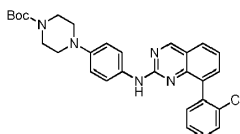
terc-butil 4-(4-((8-(2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

20

Terc-butil 4-(4-((8-(2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (7,7 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 500,2, encontrado 500,1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,76–7,82 (m, 2 H), 7,54–7,57 (m, 3 H), 7,38–7,43 (m, 1 H), 7,29–7,33 (m, 2 H), 7,19–7,26 (m, 2 H), 6,76–6,81 (m, 2 H), 3,61 (t, 4 H), 3,04 (t, 4 H), 1,51 (s, 9 H).

25

Ejemplo 22: Preparación de terc-butil 4-(4-((8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato



30

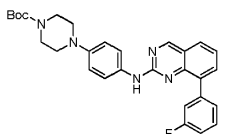
terc-butil 4-(4-((8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

35

Terc-butil 4-(4-((8-(2-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (5,2 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 515,2, encontrado 516,1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,78 (t, 2 H), 7,59 (d, 1 H), 7,38–7,50 (m, 6 H), 7,18 (s, 1 H), 6,73 (d, 2 H), 3,60 (m, 4 H), 3,04 (m, 4 H).

40

Ejemplo 23: Preparación de terc-butil 4-(4-((8-(3-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato



45

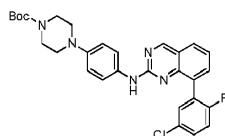
terc-butil 4-(4-((8-(3-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

Terc-butil 4-(4-((8-(3-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (7,3 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 500,2, encontrado 500,1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,37–7,83 (m, 8 H), 7,22–7,27 (m, 2 H), 6,87 (d, 2 H), 3,60–3,63 (m, 4 H), 3,06–3,09 (m, 4 H), 1,51 (s, 9 H).

50

Ejemplo 24: Preparación de terc-butil 4-(4-((8-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

55



60

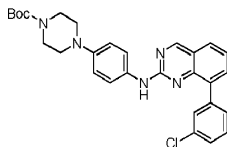
terc-butil 4-(4-((8-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

Terc-butil 4-(4-((8-(5-cloro-2-fluorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (3,2 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 500,2, encontrado 500,1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,37–7,83 (m, 8 H), 7,22–7,27 (m, 2 H), 6,87 (d, 2 H), 3,60–3,63 (m, 4 H), 3,06–3,09 (m, 4 H), 1,51 (s, 9 H).

65

Ejemplo 25: Preparación de terc-butil 4-(4-((8-(3-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

5

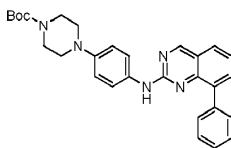


terc-butil 4-(4-((8-(3-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

10 Terc-butil 4-(4-((8-(3-clorofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (6,1 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 516,2, encontrado 516,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,37-7,88 (m, 9 H), 7,23 (s, 1 H), 6,91 (d, 2 H), 3,60-3,63 (m, 4 H), 3,06-3,09 (m, 4 H), 1,51 (s, 9 H).

15 Ejemplo 26: Preparación de terc-butil 4-(4-((8-fenilquinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

20

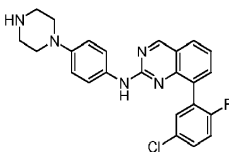


terc-butil 4-(4-((8-fenilquinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

25 Terc-butil 4-(4-((8-fenilquinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (7,6 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 482,2, encontrado 482,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,40-7,81 (m, 9 H), 7,21 (s, 1 H), 6,84 (d, 2 H), 3,60-3,63 (m, 4 H), 3,05-3,09 (m, 4 H), 1,51 (s, 9 H).

30 Ejemplo 27: Preparación de 8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

35

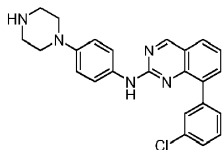


8-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

40 8-(5-Cloro-2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (13,5 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 434,1, encontrado 434,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,37-7,79 (m, 8 H), 6,85 (d, 2 H), 3,12-3,15 (m, 8 H).

45 Ejemplo 28: Preparación de 8-(3-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

50

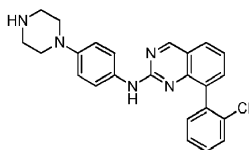


8-(3-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

55 8-(3-Clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (20,1 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 416,2, encontrado 416,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,30-7,85 (m, 10 H), 6,89 (d, 2 H), 3,12-3,15 (m, 8 H).

60 Ejemplo 29: Preparación de 8-(2-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

65

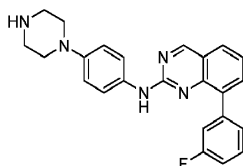


8-(2-clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

65

8-(2-Clorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (24,5 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 416,2, encontrado 416,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,28-7,78 (m, 10 H), 6,72 (d, 2 H), 3,10 (m, 8 H).

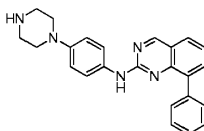
5 Ejemplo 30: Preparación de 8-(3-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina



8-(3-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

15 8-(3-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (7,6 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 400,2, encontrado 400,1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,29-7,80 (m, 9 H), 7,15 (t, 1 H), 6,86 (d, 2 H), 3,06-3,11 (m, 8 H).

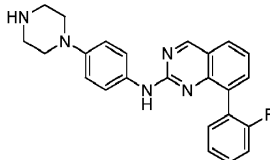
20 Ejemplo 31: Preparación de 8-fenil-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina



8-fenil-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

25 8-Fenil-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (14,6 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 382,2, encontrado 382,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,33-7,81 (m, 11 H), 6,82 (d, 2 H), 3,10 (m, 8 H).

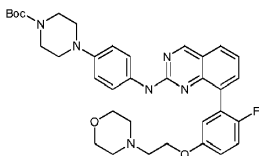
30 Ejemplo 32: Preparación de 8-(2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina



8-(2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

40 8-(2-fluorofenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (41,6 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 400,2, encontrado 400,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,18-7,79 (m, 10 H), 6,78 (d, 2 H), 3,04-3,06 (m, 8 H).

45 Ejemplo 33: Preparación de terc-butil 4-(4-((8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

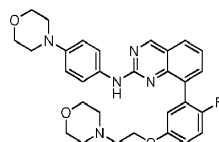


terc-butil 4-(4-((8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

55 Terc-butil 4-(4-((8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (12,6 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 629,3, encontrado 629,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 7,79 (t, 2 H), 7,58-7,75 (m, 3 H), 7,40 (t, 1 H), 7,00-7,20 (m, 3 H), 6,80 (d, 2 H), 4,10 (t, 2 H), 3,59-3,73 (m, 8 H), 3,04-3,07 (m, 4 H), 2,78 (t, 2 H), 2,54-2,58 (m, 4 H), 1,51 (s, 1 H).

60 Ejemplo 34: Preparación de 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina

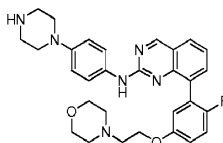
65



8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina

8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (11 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 530,2, encontrado 530,3, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,77 (t, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 7,30–7,40 (m, 2 H), 7,07–7,17 (m, 2 H), 6,97–7,00 (m, 1 H), 6,77 (d, 2 H), 4,09 (t, 2 H), 3,87 (t, 4 H), 3,70 (t, 4 H), 3,08 (t, 4 H), 2,79 (t, 2 H), 2,55 (t, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H).

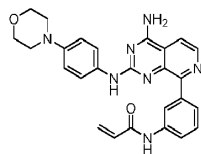
Ejemplo 35: Preparación de 8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina



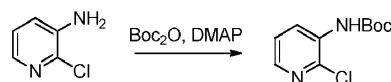
8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina

8-(2-fluoro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)-N-(4-(piperazin-1-il)fenil)quinazolin-2-amina (53,4 mg) se preparó como se describió para N-(4-morfolinofenil)-8-fenilquinazolin-2-amina. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 529,3, encontrado 529,3. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 7,78 (t, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 7,39 (t, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,06–7,14 (m, 3 H), 6,79 (d, 2 H), 4,091 (t, 2 H), 3,69 (t, 4 H), 3,20 (m, 8 H), 2,78 (t, 2 H), 2,54 (m, 4 H).

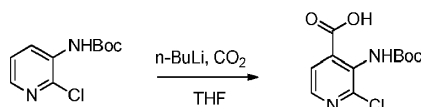
Ejemplo 36: Preparación de N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida



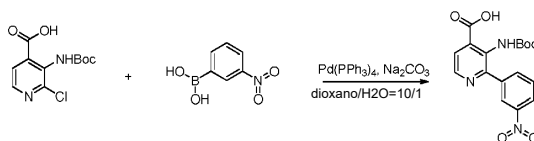
N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida



A una solución de 2-cloropiridin-3-amina (12,9 g, 0,1 mol, 1 eq.) y DMAP (13,4 g, 0,11 mmol, 1,1 eq.) en DCM (150 mL) se añadió Boc₂O (24,0 g, 0,11 mmol, 1,1 eq.) en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h, después se concentró. El residuo resultante se purificó via cromatografía rápida de columna (EA/PE=1/30, v/v) para proporcionar terc-butil (2-cloropiridin-3-il)carbamato (16,99 g, 74,2% de rendimiento).

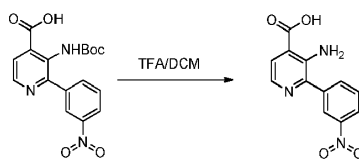


A una mezcla de terc-butil (2-cloropiridin-3-il)carbamato (2,29 g, 10 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL) se añadió n-BuLi (12 mL, 2,5 M, 30 mmol, 3 eq.) en forma de gotas a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a -78 °C por 1 h, después se burbujeó con CO₂ por 30 min, se concentró, se lavó con solución de Na₂CO₃ sat. y se extrajo con EA (100 mL X 2). La fase acuosa se acidificó con HCl conc. hasta pH 4–5, se extrajo con EA (100 mL X 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 3-((terc-butoxycarbonyl)amino)-2-cloroisonicotínico (2,1 g, 76,9% de rendimiento).



Una mezcla de ácido 3-((terc-butoxycarbonyl)amino)-2-cloroisonicotínico (7,26 g, 27 mmol, 1 eq.), ácido (3-nitrofenil)borónico (4,9 g, 29 mmol, 1,1 eq.), Na₂CO₃ (11,45 g, 110 mmol, 4 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (1,54 g, 2,7 mmol, 0,1 eq.) en dioxano (100 mL) y agua (10 mL) se calentó a 100 °C durante la noche, después se enfrió y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (30 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar ácido 3-((terc-butoxycarbonyl)amino)-2-(3-nitrofenil)isonicotínico crudo, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

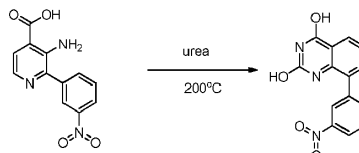
5



10

A una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(3-nitrofenil)isonicotínico crudo (6,8 g, 19 mmol, 1 eq.) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente se añadió TFA (10 mL, 108 mmol, 4 eq.) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar ácido 3-amino-2-(3-nitrofenil)isonicotínico como un sólido amarillo (4,7 g, 96% de rendimiento).

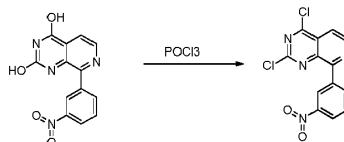
15



20

Una mezcla de ácido 3-amino-2-(3-nitrofenil)isonicotínico (4,7 g, 18 mmol, 1 eq.) y urea (10,9 g, 180 mmol, 50 eq.) se agitó a 200 °C por 6 h, después se enfrió y se vertió en agua helada. El sólido se recogió por filtración, después se suspendió en 5% NaOH ac. y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O (100 mL X 3) y se secó al vacío para proporcionar 8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diol (3,7 g, 71,8% de rendimiento).

25

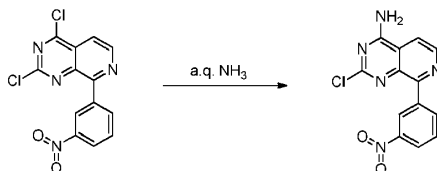


30

A una mezcla de 8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diol (3,7 g, 13 mmol, 1 eq.) en POCl₃ (40 mL) se añadió DMF (0,5 mL). La mezcla se agitó a 130 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EA (40 mL) y se vertió lentamente en agua helada con agitación vigorosa. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida de columna (PE/EA=4/1, v/v) para proporcionar 2,4-dicloro-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidina (1,25g, 30 % de rendimiento).

35

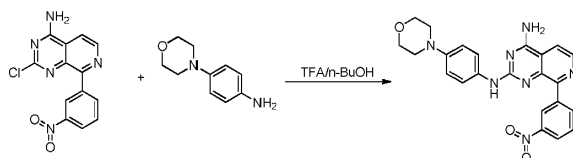
40



45

A una solución de hidróxido de amoniaco (2,97 mL, 38,9 mmol, 10 eq.) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió una solución de 2,4-dicloro-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidina (1,25 g, 3,89mmol, 1 eq.) en THF (25 mL). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min, después se diluyó con EA (50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida de columna (DCM/MeOH=10:1, v:v) para proporcionar 2-cloro-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,517 g, 44% de rendimiento).

50

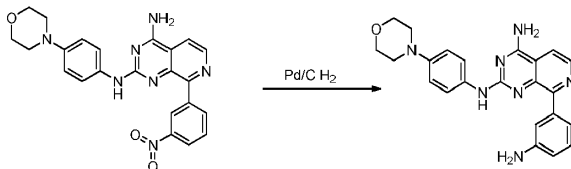


55

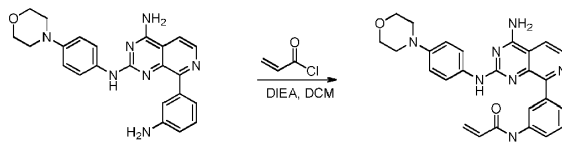
A una solución de 4-morfolinoanilina (65 mg, 0,36 mmol, 1,1 eq.) y 2-cloro-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,33 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (20 mL) se añadió TFA (75mg, 0,66 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH (10 mL X 2) y se secó al vacío para proporcionar N²-(4-morfolinofenil)-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina (95mg, 65% de rendimiento).

60

65

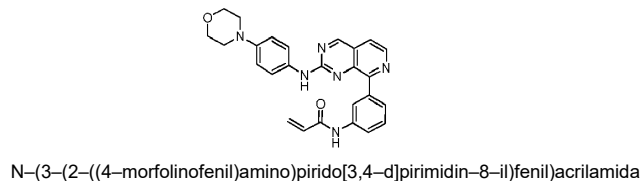


A una solución de N²-(4-morfolinofenil)-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina (55 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) y DIEA (32 mg, 0,24 mmol, 2eq.) en EA (10 mL) se añadió Pd/C (5,5 mg, p/p >50 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) durante la noche, después se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida de columna (DCM/MeOH=10:1, v:v) para proporcionar 8-(3-aminofenil)-N²-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina (32 mg, 65% de rendimiento).

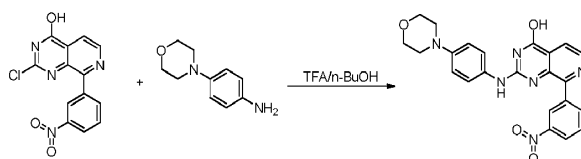


A una solución de 8-(3-aminofenil)-N²-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina (26 mg, 0,06 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se añadió DIEA (0,04 mL, 0,18 mmol, 3 eq.), seguido por cloruro de acrililoilo (0,006 mL, 0,12 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar N-(3-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida como un sólido amarillo (8,3 mg, 30 % de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 468,2, encontrado 468,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,60 (d, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,45-7,48 (m, 3 H), 7,03 (d, 2 H), 6,43-6,49 (m, 2 H), 5,85 (dd, 1 H), 3,85-3,87 (m, 4 H), 3,85-3,87 (m, 4 H).

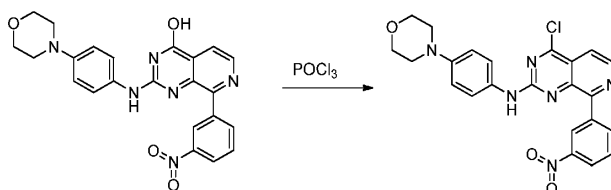
Ejemplo 37: Preparación de N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida



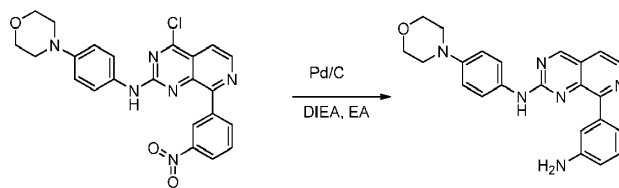
A una solución de 2,4-dicloro-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidina (455 mg, 1,42 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se añadió NaOH (1N, 5 mL, 5 mmol, 3,52 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h, después se diluyó con EA (50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida de columna (DCM/MeOH=10:1, v:v) para proporcionar 2-cloro-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (395 mg, 92,7% de rendimiento).



A una solución de 4-morfolinoanilina (258 mg, 1,45 mmol, 1,1 eq.) y 2-cloro-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (395 mg, 1,32 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (20 mL) se añadió TFA (266 mg, 2,64 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH (10 mL X 2) y se secó al vacío para proporcionar 2-((4-morfolinofenil)amino)-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (350 mg, 65% de rendimiento).



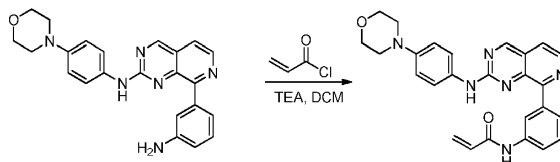
Una mezcla de 2-((4-morfolinofenil)amino)-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4-ol (350 mg, 0,79 mmol, 1 eq.) en POCl₃ (15 mL) se calentó hasta 140 °C por 2 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EA (50 mL) y se vertió lentamente en agua helada. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 4-cloro-N-(4-morfolinofenil)-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (305 mg, 83,8% de rendimiento).



5

A una solución de 4-cloro-N-(4-morfolinofenil)-8-(3-nitrofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (305 mg, 0,66 mmol, 1 eq.) y DIEA (235 mg, 1,82 mmol, 2,76 eq.) en EA (15 mL) se añadió Pd/C (30 mg, p/p >50 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) durante la noche, después se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida de columna (PE/EA=1/4, v:v) para proporcionar 8-(3-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina.

10



15

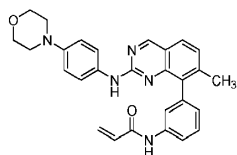
A una solución de 8-(3-aminofenil)-N-(4-morfolinofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se añadió TEA (35 mg, 0,35 mmol, 2,7 eq.), seguido por cloruro de acrililo (0,008 mL, 0,16 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida (4,1 mg, 6,9% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 453,2, encontrado 453,1. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,44 (s, 1 H), 8,53–8,55 (m, 2 H), 7,90–8,34 (m, 3 H), 7,56–7,75 (m, 3 H), 7,05–7,28 (m, 2 H), 6,43–6,49 (m, 2 H), 5,81–5,87 (m, 1 H), 3,84–3,96 (m, 4 H), 3,18–3,38 (m, 4 H).

20

25

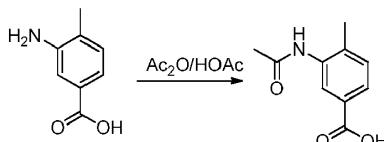
Ejemplo 38: Preparación de N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

30



35

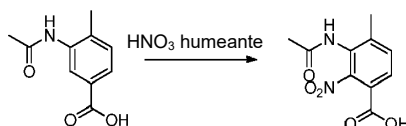
N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



40

A una solución de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (100 g, 0,66 mol, 1,0 eq.) en AcOH (1,34 L) se añadió Ac₂O (412 g, 4,04 mol, 6 eq.) en forma de gotas a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con EA (200 mL X 3) y se secó al *vacío* para proporcionar ácido 3-acetamido-4-metilbenzoico (123 g, 96,2% de rendimiento).

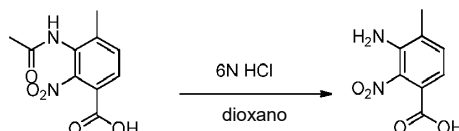
45



50

A una solución de HNO₃ humeante (500 mL) a 0–5 °C se añadió ácido 3-acetamido-4-metilbenzoico (123 g, 0,637 mol, 1 eq.) en porciones durante 1 h. La mezcla se agitó por 1,5 h, después se añadió hielo. La mezcla se agitó por unos 30 min adicionales. El sólido se recogió por filtración y se secó al *vacío* para proporcionar ácido 3-acetamido-4-metil-2-nitrobenzoico (82 g, 54% de rendimiento).

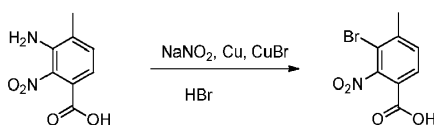
55



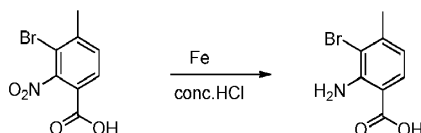
60

A una solución de ácido 3-acetamido-4-metil-2-nitrobenzoico (79 g, 0,33 mol, 1,0 eq.) en dioxano (400 mL) se añadió HCl (6 N, 200 mL) en forma de gotas. La mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche, después se extrajo con EA (200 mL X 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El sólido se trituró con el solvente mezclado (PE/EA=10/1, v/v) y se filtró para proporcionar ácido 3-amino-4-metil-2-nitrobenzoico (60 g, 92,7% de rendimiento).

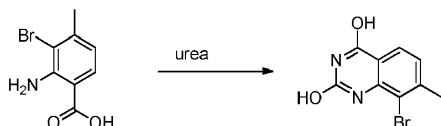
65



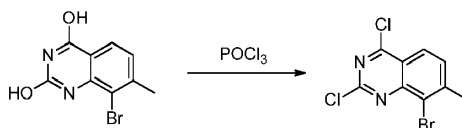
5 A una solución de ácido 3-amino-4-metil-2-nitrobenzoico (48,5 g, 0,25 mol, 1,0 eq.) en HBr (500 mL) a 0 °C se añadió NaNO₂ (30,7 g, 0,44 mol, 1,8 eq.) en agua (100 mL) en forma de gotas. Después de 15 min, polvo de Cu (2,91 g, 0,045 mol, 0,18 eq.) se añadió en porciones. Después de 30 min, la mezcla se calentó a 60 °C por 1 h, después se enfrió y se añadió agua helada hasta que se formó un precipitado amarillo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al *vacío* para proporcionar ácido 3-bromo-4-metil-2-nitrobenzoico (56,7 g, 86,5% de rendimiento).



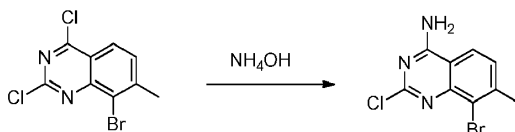
15 A una solución de ácido 3-bromo-4-metil-2-nitrobenzoico (56,7 g, 0,22 mol, 1,0 eq.) y conc. (50 mL) en EtOH (700 mL) se añadió Fe (36,8 g, 0,66 mol, 3 eq.) en porciones. La mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche, después se concentró y se ajustó hasta pH 8~9 con NaOH (IN) y se filtró. El filtrado se neutralizó hasta pH~6, el precipitado resultante se filtró y se secó al *vacío* para proporcionar ácido 2-amino-3-bromo-4-metilbenzoico (49,5 g, 97,8% de rendimiento).



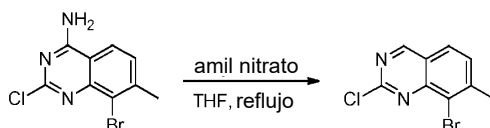
25 Una mezcla de ácido 2-amino-3-bromo-4-metilbenzoico (2,29 g, 10 mmol, 1 eq.) y urea (8,9 g, 150 mmol, 15 eq.) se agitó a 200 °C por 3 h, después se vertió en agua helada. El sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O por tres veces y se secó al *vacío* para proporcionar 8-bromo-7-metilquinazolin-2,4-diol (1,6 g, 64% de rendimiento).



35 A una mezcla de 8-bromo-7-metilquinazolin-2,4-diol (1,6g, 6,2 mmol, 1 eq.) en POCl₃ (20 mL) se añadió DMF (0,5 mL). La mezcla se agitó a 130 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA (50 mL) y se vertió en agua helada con agitación vigorosa. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=10:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-2,4-dicloro-7-metilquinazolin-2,4-diol como un sólido blanco (1,2 g, 66,7% de rendimiento).

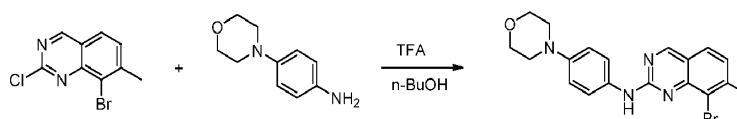


45 A una solución de hidróxido de amoníaco (3 mL, 41 mmol, 10 eq.) en THF (25 mL) enfriada hasta 0 °C se añadió una solución de 8-bromo-2,4-dicloro-7-metilquinazolin-2,4-diol (1,2 g, 4,1 mmol, 1 eq.) en THF (25 mL). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min, después se diluyó con EA (50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=10:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-2-cloro-7-metilquinazolin-4-amina como un sólido blanco (1,0 g, 90,9% de rendimiento).

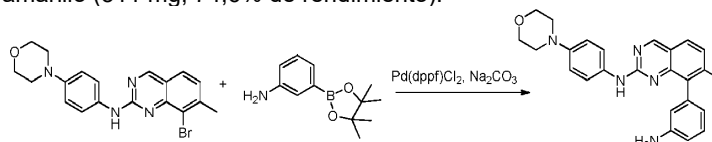


60 A una solución de 8-bromo-2-cloro-7-metilquinazolin-4-amina (1,0 g, 3,7 mmol, 1 eq.) en THF (20 mL) a 70 °C se añadió nitrito de isopentilo (1,9 mL, 14,8 mmol, 4 eq.) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a 70 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=8:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-2-cloro-7-metilquinazolin-2-ylidene como un sólido amarillo (540 mg, 56,8% de rendimiento).

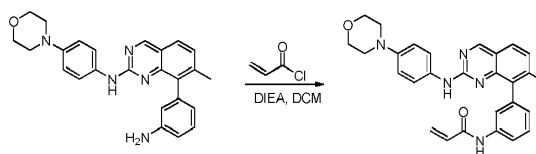
65



5 A una solución de 4-morfolinoanilina (186 mg, 1,05 mmol, 1 eq.) y 8-bromo-2-cloro-7-metilquinazolina (270 mg, 1,05 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,09 mL, 1,2 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C por 12 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA (10 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=3:1, v/v) para proporcionar 8-bromo-7-metil-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina como un sólido amarillo (311 mg, 74,6% de rendimiento).

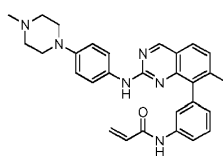


15 A una solución de 8-bromo-7-metil-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (311 mg, 0,78 mmol, 1 eq.) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (213,7 mg, 1,56 mmol, 2 eq.) en dioxano (16 mL) y agua (4 mL) se añadió Na₂CO₃ (330 mg, 3,12 mmol, 4 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0,08 mmol, 0,1 eq.) bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 90 °C por 12h bajo protección de N₂, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EA (40 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (PE/EA=1/2, v/v) para proporcionar 8-(3-aminofenil)-7-metil-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (274 mg, 85,4% de rendimiento).



25 A una solución de 8-(3-aminofenil)-7-metil-N-(4-morfolinofenil)quinazolin-2-amina (70 mg, 0,17mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se añadió DIEA (0,10 mL, 0,51 mmol, 3 eq.), seguido por cloruro de acrililo (0,017 mL, 0,20 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se diluyó con EA, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1:3, v/v) para proporcionar N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (22 mg, 27,8% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 466,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,06 (s, 1 H), 8,07-8,11 (m, 1 H), 7,14-7,66 (m, 9 H), 6,69-6,76 (m, 2 H), 6,18-6,47 (m, 2 H), 5,75-5,79 (m, 1 H), 3,85-3,90 (m, 4 H), 3,03-3,10 (m, 4 H), 2,41 (t, 4 H), 2,41(s, 3 H).

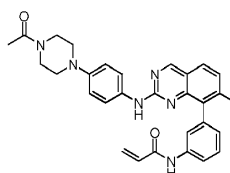
40 Ejemplo 39: Preparación de N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

45 N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (18,7 mg) se preparó como se describió para N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 479,2, encontrado 479,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,32 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 7,96-7,99 (m, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,31-7,56 (m, 5 H), 7,00 (d, 1 H), 6,63 (d, 2 H), 6,09-6,52 (m, 2 H), , 5,73 (d, 1 H), 2,90-2,95 (m, 8 H), 2,55-2,59 (m, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

55 Ejemplo 40: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida

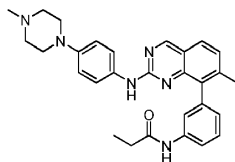


N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida

60 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (14,1 mg) se preparó como se describió para N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 507,2, encontrado 507,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,05(s, 1 H), 8,06(d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,50-7,53

(m, 4 H), 7,31 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,72(d, 2 H), 6,39–6,45 (m, 2 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,66–3,74 (m, 4 H), 2,98–3,06 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H).

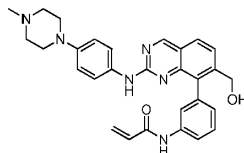
Ejemplo 41: Preparación de N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida



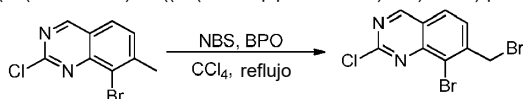
N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida

N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propionamida (40,8 mg) se preparó como se describió para N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H+) m/z calculado 481,3, encontrado 481,0, 1H NMR ((DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,00(s, 1 H), 9,60(s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 7,79–7,86 (m, 2 H), 7,31–7,57 (m, 5 H), 6,96(d, 1 H), 6,66(d, 2 H), 3,15–3,28 (m, 6 H), 2,73–2,89 (m, 4 H), 2,28–2,33(m, 6 H), 1,05(t, 3 H).

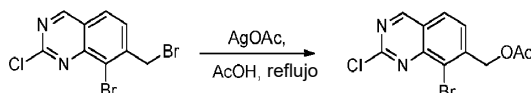
Ejemplo 42: Preparación de N-(3-(7-(hidroximetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



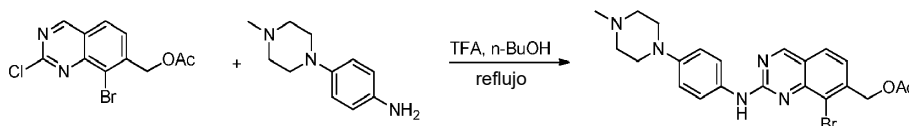
N-(3-(7-(hidroximetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



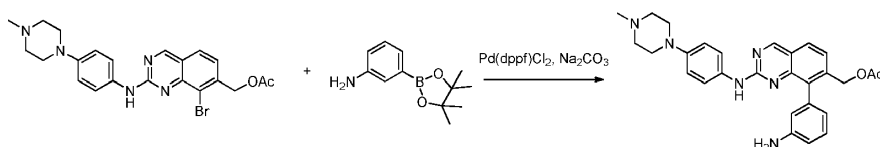
A una solución de 8-bromo-2-cloro-7-metilquinazolina (2,7 g, 10,5 mmol, 1 eq.) y NBS (2,2 g, 12,6 mmol, 1,2 eq.) en CCl₄ (30 mL) se añadió BPO (254 mg, 1,05 mmol, 0,1eq.). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con solución de NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=10/1, v/v) para proporcionar 8-bromo-7-(bromometil)-2-cloroquinazolina como un sólido amarillo (2,0 g, 57,1% de rendimiento).



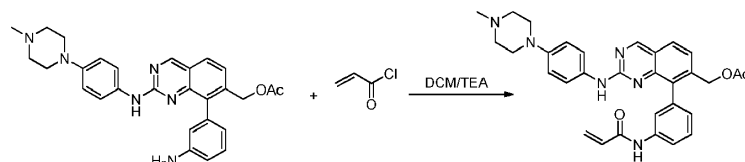
A una solución de 8-bromo-7-(bromometil)-2-cloroquinazolina (1 g, 3,0 mmol, 1 eq.) en AcOH (50 mL) se añadió AgOAc (1 g, 6,0 mmol, 2 eq.). La mezcla se calentó a 100 °C por 1,5 h, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=5/1, v/v) para proporcionar (8-bromo-2-cloroquinazolin-7-il)metil acetato (756 mg, 80 % de rendimiento).



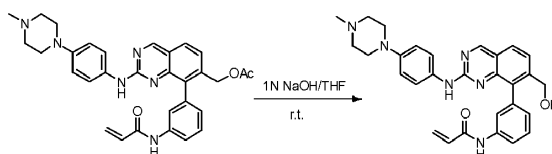
A una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (56 mg, 0,291 mmol, 1,1 eq.) y (8-bromo-2-cloroquinazolin-7-il)metil acetato (84 mg, 0,265 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (30 mg, 0,265 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C por 12 h, se enfrió y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA (40 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=20:1, v/v) para proporcionar (8-bromo-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-7-il)metil acetato (52 mg, 42% de rendimiento).



A una solución de (8-bromo-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-7-il)metil acetato (52 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (18 mg, 0,132 mmol, 1,2 eq.) en dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió Na₂CO₃ (23 mg, 0,22 mmol, 2 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,011 mmol, 0,1 eq.) bajo N₂. La mezcla se agitó a 90 °C por 12 h bajo N₂. La solución se enfrió, se diluyó con EA y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=20:1, v/v) para proporcionar (8-(3-aminofenil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-7-il)metil acetato (35,5 mg, 67% de rendimiento).

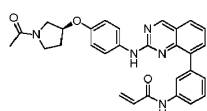


A una solución de (8-(3-aminofenil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-7-il)metil acetato (35,5 mg, 0,07 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se añadió DIEA (28 mg, 0,22 mmol, 3 eq.), seguido por cloruro de acrililo (7,24 mg, 0,08 mmol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se diluyó con EA (30 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=20:1, v/v) para proporcionar (8-(3-acrilamidofenil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-7-il)metil acetato (23 mg, 27,8% de rendimiento).

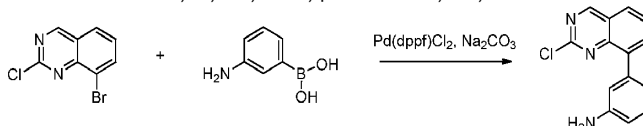


A una solución de (8-(3-acrilamidofenil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-7-il)metil acetato (23 mg, 0,04 mmol, 1 eq.) en THF (8 mL) se añadió NaOH (1N, 2 mL, 2 mmol, 50 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se diluyó con EA (10 mL), se lavó mediante RP-HPLC para proporcionar N-(3-(7-(hidroximetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (13,5 mg, 68,2% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 494,2, encontrado 494,9. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,48-7,54 (m, 4 H), 7,10 (t, 1 H), 6,71 (d, 2 H), 6,39-6,46 (m, 2 H), 5,77 (d, 1 H), 4,64 (d, 2 H), 3,27-3,29 (m, 4 H), 3,13-3,17 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H).

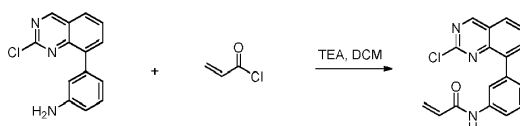
Ejemplo 43: Preparación de (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



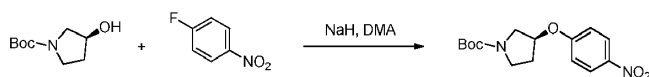
(S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



A una solución de 8-bromo-2-cloroquinazolina (15,4 g, 63,6 mmol, 1 eq.) y ácido (3-aminofenil)borónico (8,7 g, 63,6 mmol, 1 eq.) en dioxano/H₂O (200 mL/20 mL) se añadió Na₂CO₃ (13,5 g, 127,2 mmol, 2 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (2,6 g, 3,2 mmol, 0,05 eq.) bajo N₂, después la mezcla se agitó a 80 °C por 12 h. Después la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=3:2, v/v) para proporcionar 3-(2-cloroquinazolin-8-il)anilina como un sólido amarillo (8,7 g, 53,7% de rendimiento).

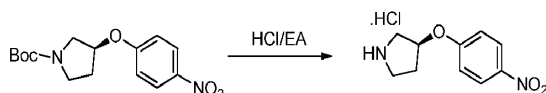


A una solución de 3-(2-cloroquinazolin-8-il)anilina (8,7 g, 34 mmol, 1 eq.) en DCM (200 mL) enfriada en un baño de hielo se añadió TEA (9,5 mL, 68 mmol, 2 eq.), seguido por cloruro de acrililo (4,1 mL, 51 mmol, 1,5 eq.) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=1:1, v/v) para proporcionar N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida como un sólido amarillo (6,6 g, 65% de rendimiento).



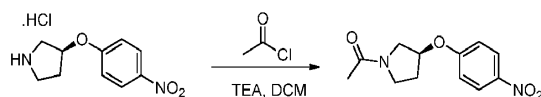
5 A una solución de (S)-*tert*-butil 3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato (1,87 g, 10 mmol, 1 eq.) en DMA (20 mL) enfrida en un baño de hielo se añadió NaH (480 mg, 12 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C por 30 min, después 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,41 g, 10 mmol, 1 eq) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua helada (200 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar (S)-*tert*-butil 3-(4-nitrofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato como un sólido amarillo (3,08 g, 100 % de rendimiento).

10



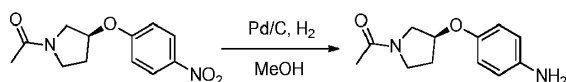
15 A una solución de (S)-*tert*-butil 3-(4-nitrofenoxi)pirrolidina-1-carboxilato (3,08 g, 10 mmol, 1 eq.) en EA (10 mL) se añadió HCl/EA (6N, 30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después la mezcla se concentró para proporcionar hidrocloreuro de (S)-3-(4-nitrofenoxi)pirrolidina como un sólido amarillo (2,44 g, 100 % de rendimiento).

20



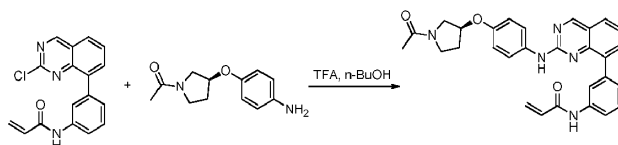
25 A una solución de hidrocloreuro (S)-3-(4-nitrofenoxi)pirrolidina (2,44 g, 10 mmol, 1 eq.) en DCM (40 mL) enfrida en un baño de hielo se añadió TEA (4,0 g, 40 mmol, 4 eq.) seguido por cloruro de acetilo (1,57 g, 20 mmol, 2 eq.) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se lavó con salmuera, se secó sobre NaSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar (S)-1-(3-(4-nitrofenoxi)pirrolidin-1-il)etanona como un aceite marrón (2,2 g, 88% de rendimiento).

30



35 A una solución de (S)-1-(3-(4-nitrofenoxi)pirrolidin-1-il)etanona (2,2 g, 8,8 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (400 mg) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después el catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar (S)-1-(3-(4-aminofenoxi)pirrolidin-1-il)etanona como un sólido marrón (1,7 g, 88% de rendimiento).

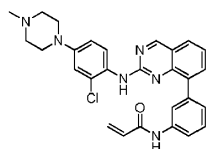
40



45 A una solución de N-(3-(2-(4-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (154 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) y (S)-1-(3-(4-aminofenoxi)pirrolidin-1-il)etanona (110 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en *n*-BuOH (10 mL) se añadió TFA (286 mg, 2,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con solución de Na₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, después se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar (S)-N-(3-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida como un sólido amarillo (35,2 mg, 14,7% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 494,2, encontrado 494,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,80-7,93 (m, 5 H), 7,35-7,51 (m, 3 H), 6,71 (t, 2 H), 6,44-6,51 (m, 1 H), 6,26 (d, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,86-4,94 (m, 1 H), 3,48-3,76 (m, 3 H), 3,28-3,31 (m, 1 H), 1,93-2,16 (m, 5 H).

Ejemplo 44: Preparación de N-(3-(2-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

55

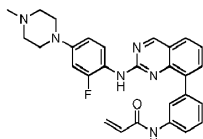


N-(3-(2-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

60 N-(3-(2-(2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (25,1 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 499,2, encontrado 498,9. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,22 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 7,85-7,94 (m, 4 H), 7,38-7,50 (m, 3 H), 7,03 (s, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 6,40-6,46 (m, 2 H), 5,78-5,82 (m, 1 H), 3,18-3,23 (m, 4 H), 2,93-2,96 (m, 4 H), 2,62 (s, 3 H).

65

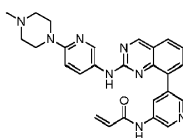
Ejemplo 45: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

5
10 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (59 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 483,6, encontrado 483,9. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,21 (s, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 7,85–7,97 (m, 4 H), 7,40–7,51 (m, 3 H), 6,83 (dd, 1 H), 6,41–6,54 (m, 3 H), 5,79–5,83 (m, 1 H), 3,17–3,32 (m, 8 H) 2,81 (s, 3 H).

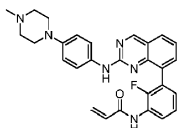
15 Ejemplo 46: Preparación de N-(5-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida



N-(5-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida

20
25 N-(5-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida (43,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 467,2, encontrado 466,9. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,20 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 8,18–8,31 (m, 2 H), 7,90 (t, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 6,39–6,64 (m, 3 H), 5,84 (d, 1 H) 3,40–3,45 (m, 4 H), 2,55–2,620 (m, 4 H), 2,34 (s, 3 H).

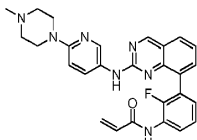
30 Ejemplo 47: Preparación de N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

35
40 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (37,1 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 483,2, encontrado 482,9. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,16 (s, 1 H), 8,35 (t, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,23–7,46 (m, 3 H), 6,42–6,77 (m, 4 H), 5,84 (d, 1 H) 3,13–3,16 (m, 4 H), 2,82–2,84 (m, 4 H), 2,51 (s, 3 H).

45 Ejemplo 48: Preparación de N-(2-fluoro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

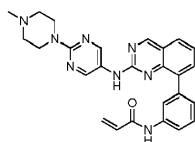


N-(2-fluoro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

50
55 N-(2-fluoro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (135,5 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 484,2, encontrado 483,9. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,02 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,25–8,31 (m, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,67–6,76 (m, 1 H), 6,29–6,46 (m, 2 H), 5,81 (d, 1 H), 3,26–3,37 (m, 4 H), 2,41–2,49 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H).

60 Ejemplo 49: Preparación de N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

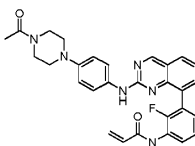
65



N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (31,9 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 467,2, encontrado 466,9. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,18 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,75 (s, 2 H), 7,80–8,04 (m, 4 H), 7,32–7,47 (m, 3 H), 6,19–6,46 (m, 2 H), 5,74 (d, 1 H), 3,55–3,61 (m, 4 H), 2,39–2,42 (m, 4 H), 2,32 (s, 3 H).

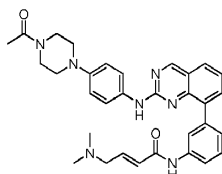
Ejemplo 50: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida (50,7 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 511,2, encontrado 510,9. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,05 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,33 (t, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 6,66–6,77 (m, 3 H), 6,30–6,37 (m, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 3,52–3,54 (m, 4 H), 2,87–2,97 (m, 4 H), 2,04 (s, 3 H).

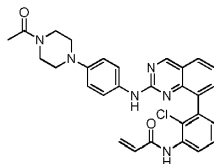
Ejemplo 51: Preparación de (E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida



(E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida

(E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (46,9 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 550,3, encontrado 549,9. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,17 (s, 1 H), 7,76–7,99 (m, 6 H), 7,42–7,53 (m, 3 H), 6,81–6,97 (m, 3 H), 6,31 (d, 1 H), 3,68–3,75 (m, 4 H), 3,19 (d, 2 H), 3,02–3,10 (m, 4 H), 2,30 (s, 6 H), 2,18 (s, 3 H).

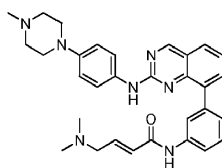
Ejemplo 52: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)acrilamida (60,6 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 527,2, encontrado 527,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,16 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,42–7,55 (m, 4 H), 7,25 (d, 1 H), 6,76 (d, 2 H), 6,63–6,69 (m, 1 H), 6,46–6,50 (m, 1 H), 5,86 (d, 1 H), 3,68–3,75 (m, 4 H), 3,02–3,09 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H).

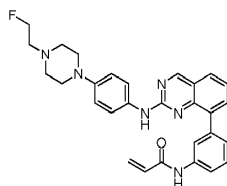
Ejemplo 53: Preparación de (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida



(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida

(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida (139,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 522,3, encontrado 522,3, ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,02 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,26–7,37 (m, 3 H), 6,77–6,81 (m, 1 H), 6,67 (d, 2 H), 6,19 (d, 1 H), 3,10 (d, 1 H), 2,97–2,99 (m, 4 H), 2,53–2,55 (m, 4 H), 2,28 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H).

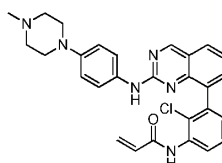
Ejemplo 54: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (43,1 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 497,2, encontrado 497,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,14 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,82 (d, 2 H), 7,73 (m, 2 H), 7,38–7,52 (m, 3 H), 6,79 (d, 2 H), 6,36–6,47 (m, 2 H), 5,77 (d, 1 H), 4,72 (t, 1 H), 4,56 (t, 1 H), 3,10–3,13 (m, 4 H), 2,73–2,87 (m, 6 H).

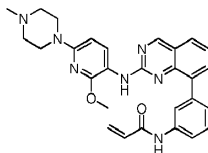
Ejemplo 55: Preparación de N-(2-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(2-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(2-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (23,1 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 499,2, encontrado 499,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,03 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,28–7,41 (m, 4 H), 7,11 (d, 1 H), 6,51–6,63 (m, 3 H), 6,32–6,36 (m, 1 H), 2,97–2,98 (m, 4 H), 2,51–2,53 (m, 4 H), 2,26 (s, 3 H).

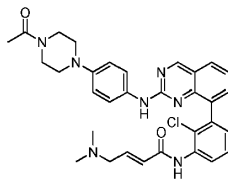
Ejemplo 56: Preparación de N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (30,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-(1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 496,2, encontrado 496,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,16 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 7,84–7,95 (m, 4 H), 7,38–7,50 (m, 3 H), 6,40–6,46 (m, 2 H), 6,04 (d, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,51–3,55 (m, 4 H), 2,86–2,87 (m, 4 H), 2,59 (s, 3 H).

Ejemplo 57: Preparación de (E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida

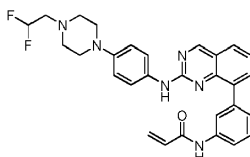


5

(E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida

10 (E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (10,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 584,2, encontrado 584,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,73-7,81 (m, 2 H), 7,39-7,48 (m, 4 H), 7,18-7,28 (m, 2 H), 7,01-7,06 (m, 1 H), 6,70 (d, 2 H), 6,20 (d, 1 H), 3,74-3,78 (m, 2 H), 3,60-3,64 (m, 2 H), 3,16 (d, 2 H), 3,02-3,08 (m, 4 H), 2,31 (s, 6 H), 2,16 (s, 3 H).

15 Ejemplo 58: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

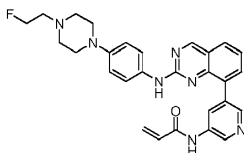


20

N-(3-(2-((4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25 N-(3-(2-((4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (74,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 515,2, encontrado 515,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,15 (s, 1 H), 7,52-7,99 (m, 6 H), 7,39-7,50 (m, 3 H), 6,80 (d, 2 H), 6,41-6,52 (m, 2 H), 6,02 (t, 1 H), 5,77-5,84 (m, 1 H), 3,03-3,12 (m, 4 H), 2,74-2,88 (m, 6 H).

30 Ejemplo 59: Preparación de N-(5-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida



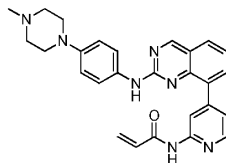
35

N-(5-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida

40 N-(5-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida (36,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 498,2, encontrado 498,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,18 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,53-8,57 (m, 2 H), 7,817-7,91 (m, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 6,82 (d, 2 H), 6,45-6,49 (m, 2 H), 5,84-5,88 (m, 1 H), 4,72 (t, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 3,10-3,13 (m, 4 H), 2,71-2,85 (m, 6 H).

45

Ejemplo 60: Preparación de N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida



50

N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida

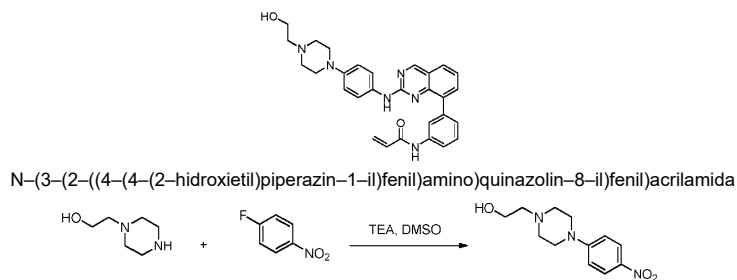
55 N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida (10,9 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 466,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,90 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,39-7,48 (m, 2 H), 6,63-6,74 (m, 3 H), 6,22-6,28 (m, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 3,03 (m, 4 H), 2,51 (m, 4 H), 2,25 (s, 3H).

60

Ejemplo 61: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

65

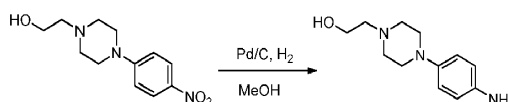
5



10

A una solución de 1-fluoro-4-nitrobenzene (4,23 g, 30 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (40 mL) se añadió TEA (9,1 g, 90 mmol, 3,0 eq.) seguido por 2-(piperazin-1-il)etanol (3,9 g, 30 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (400 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol como un sólido amarillo (7,2 g, 95,6%).

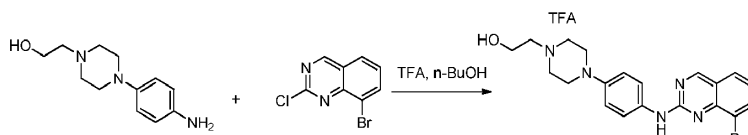
15



20

A una solución de 2-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol (3,6 g, 14,3 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió Pd/C (700 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanol (2,8 g, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo.

25

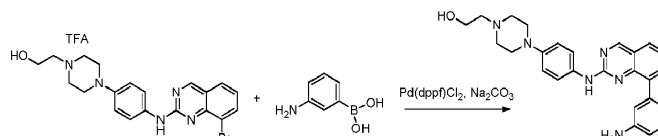


30

A una suspensión de 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etanol (221 mg, 1 mmol, 1 eq.) y 8-bromo-2-cloroquinazolina (243 mg, 1 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (570 mg, 5 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La solución se enfrió después hasta la temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con EA, se secó al vacío para proporcionar 2-(4-(4-((8-bromoquinazolin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etanol como un sólido amarillo (340 mg, 79%).

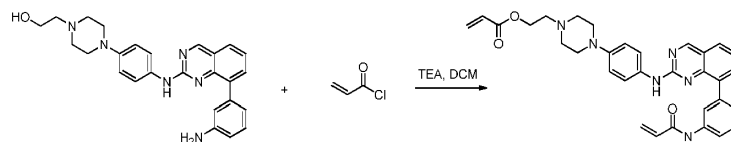
35

40



A una solución de 2-(4-(4-((8-bromoquinazolin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etanol (200 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq.) y ácido (3-aminofenil)borónico (97 mg, 0,71 mmol, 1,5 eq.) en dioxano/H₂O (10 mL/1 mL) se añadió Na₂CO₃ (100 mg, 0,94 mmol, 2,0 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq.) bajo N₂. La mezcla se agitó a 90 °C por 12 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=30:1, v/v) para proporcionar 2-(4-(4-((8-(3-aminofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etanol como un sólido amarillo (100 mg, 48% de rendimiento).

50

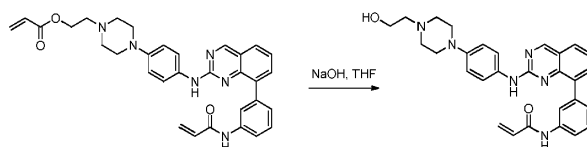


55

A una solución de 2-(4-(4-((8-(3-aminofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etanol (100 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 mL) enfriada en un baño de hielo se añadió TEA (46 mg, 0,46 mmol, 2,0 eq.) seguido por cloruro de acrililo (62,1 mg, 0,69 mmol, 3,0 eq.) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, después se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 2-(4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etil acrilato como un sólido amarillo (100 mg, 79,4% de rendimiento).

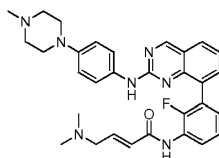
60

65



A una solución de 2-(4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etil acrilato (100 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) en THF (2 mL) se añadió 1N NaOH (0,4 mL, 0,4 mmol, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=30:1, v/v) para proporcionar N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (21 mg, 25,5% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 495,2, encontrado 495,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,14 (s, 1 H), 7,72–7,97 (m, 6 H), 7,38–7,49 (m, 3 H), 6,80 (d, 2 H), 6,41–6,47 (m, 2 H), 5,78 (d, 1 H), 3,78 (t, 3 H), 3,13–3,17 (m, 4 H), 2,75–2,88 (m, 6 H).

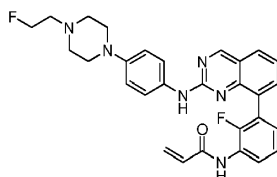
Ejemplo 62: Preparación de (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida



(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida

(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida (45,5 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 540,3, encontrado 540,3. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,17 (s, 1 H), 8,34 (t, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,23–7,42 (m, 2 H), 6,97–7,01 (m, 1 H), 6,76 (d, 2 H), 6,47 (d, 1 H), 3,23 (d, 2 H), 3,11 (m, 4 H), 2,65–2,67 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33 (s, 6 H).

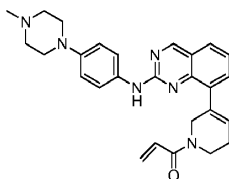
Ejemplo 63: Preparación de N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (35,6 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 515,2, encontrado 515,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,17 (s, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,44 (t, 1 H), 7,22–7,34 (m, 2 H), 6,77 (d, 2 H), 6,61–6,67 (m, 1 H), 6,46 (dd, 1 H), 5,84 (dd, 1 H), 4,71 (t, 1 H), 4,59 (t, 1 H), 3,11 (t, 4 H), 2,72–2,84 (m, 6 H).

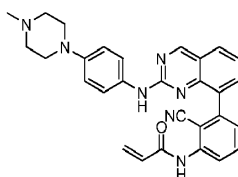
Ejemplo 64: Preparación de 1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona



1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona

1-(3-(2-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona (14,9 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 455,2, encontrado 455,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,96 (d, 1 H), 7,52–7,60 (m, 4 H), 7,19–7,36 (m, 2 H), 6,81 (d, 2 H), 6,14–6,75 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,48–5,52 (m, 1 H), 4,52–4,62 (m, 2 H), 3,74–3,87 (m, 2 H), 3,20–3,25 (m, 4 H), 2,76–2,80 (m, 4 H), 2,39–2,47 (m, 5 H).

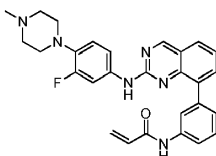
Ejemplo 65: Preparación de N-(2-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(2-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(2-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (41,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 490,2, encontrado 490,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,67-7,73 (m, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,31-7,36 (m, 2 H), 6,66 (d, 2 H), 6,34-6,51 (m, 2 H), 5,76-5,79 (m, 1 H), 3,08-3,09 (m, 4 H), 2,80-2,82 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H).

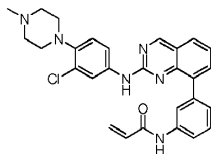
Ejemplo 66: Preparación de N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (33,7 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 483,2, encontrado 483,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,72-7,77 (m, 4 H), 7,29-7,41 (m, 4 H), 6,73 (t, 1 H), 6,20-6,35 (m, 2 H), 5,64-5,67 (m, 1 H), 2,60-2,65 (m, 4 H), 2,30-2,34 (m, 4 H), 2,05 (s, 3 H).

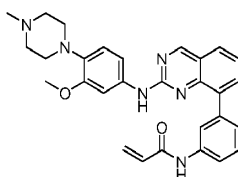
Ejemplo 67: Preparación de N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (33,7 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 499,2, encontrado 499,1. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,21 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,71-7,93 (m, 5 H), 7,44-7,54 (m, 3 H), 6,93 (d, 1 H), 6,34-6,48 (m, 2 H), 5,76-5,79 (m, 1 H), 2,99-3,01 (m, 4 H), 2,62-2,65 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

Ejemplo 68: Preparación de N-(3-(2-((3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

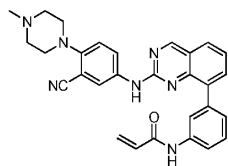


N-(3-(2-((3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (122,7 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 495,2, encontrado 495,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,69-7,76 (m, 3 H), 7,32-7,38 (m, 5 H), 6,65 (d, 1 H), 6,25-6,33 (m, 2 H), 5,66-5,69 (m, 1 H), 3,31-3,34 (m, 5 H), 3,10-3,15 (m, 2 H), 2,83-2,85 (m, 5 H).

Ejemplo 69: Preparación de N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

ES 2 729 381 T3



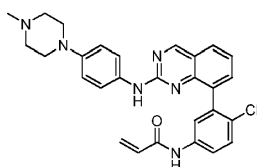
5

N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (35,9 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 490,2, encontrado 490,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,11 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,72-7,96 (m, 5 H), 7,33-7,46 (m, 3 H), 6,90 (d, 1 H), 6,22-6,40 (m, 2 H), 5,66-5,68 (m, 1 H), 3,07-3,21 (m, 8 H), 2,70 (s, 3 H).

10

Ejemplo 70: Preparación de N-(4-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



15

20

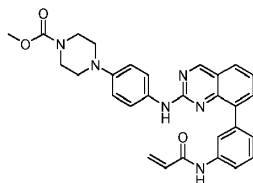
N-(4-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25

N-(4-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (43,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 499,2, encontrado 499,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,18 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,57-7,7,62 (m, 4 H), 7,44 (t, 1 H), 6,72 (d, 2 H), 6,36-6,49 (m, 2 H), 5,80 (d, 1 H), 3,22-3,28 (m, 4 H), 3,08-3,09 (m, 4 H), 2,72(s, 3 H).

Ejemplo 71: Preparación de metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

30



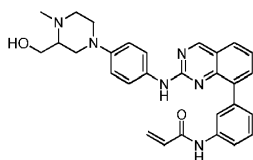
35

metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato

Metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato (31,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 509,2, encontrado 509,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 8,01-8,02 (m, 1 H), 7,83 (d, 2 H), 7,72 (d, 2 H), 7,67 (d, 3 H), 7,50-7,52 (m, 2 H), 7,34-7,40 (m, 2 H), 6,81 (d, 2 H), 6,46 (d 1 H), 6,24-6,26 (m, 1H), 5,77 (d, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,49-3,62 (m, 4 H), 3,03-3,24 (m, 4 H).

Ejemplo 72: Preparación de N-(3-(2-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

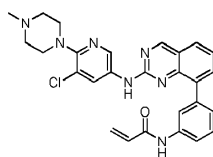
50



N-(3-(2-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (41,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 495,2, encontrado 495,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,01 (s, 1 H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,68 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 7,35-7,38 (m, 1 H), 7,25-7,30 (m, 2 H), 6,68 (d, 2 H), 6,25-6,39 (m, 2 H), 5,68 (d, 1 H), 3,66-3,67 (m, 2 H), 3,45 (d, 1 H), 3,33 (d, 1 H), 2,99 (d, 1 H), 2,56-2,71 (m, 1 H), 2,46(s, 1 H)

Ejemplo 73: Preparación de N-(3-(2-((5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

65

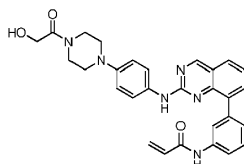


5

N-(3-(2-((5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

10 N-(3-(2-((5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (41,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 500,2, encontrado 500,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,08 (s, 1 H), 8,32 (d, 1H), 8,03 (s, 1 H), 7,63–7,84 (m, 4H), 7,26–7,51 (m, 4H), 6,30–6,44 (m, 2H), 5,74 (d, 1H), 3,31–3,33 (m, 4H), 2,70–2,74 (m, 4H), 2,45(s, 3H).

15 Ejemplo 74: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

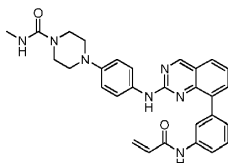


20

N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (27,5 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 509,2, encontrado 509,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,41 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,78–7,92 (m, 5H), 7,32–7,47(m, 3H), 6,73(d, 2H), 6,29–6,52 (m, 2H), 5,74–5,78 (m, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,13 (d, 2H), 3,45–3,60 (m, 4H), 2,93–2,99 (m, 4H).

30 Ejemplo 75: Preparación de 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida



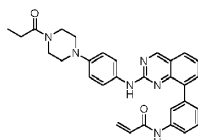
35

4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida

40 4-(4-((8-(3-Acrlamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida (71,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 508,2, encontrado 508,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,70 (d, 1H), 9,29 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,74–7,91 (m, 5H), 7,31–7,507 (m, 3H), 6,72 (d, 2H), 6,31–6,53 (m, 3H), 5,75–5,78 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,90–2,97 (m, 4H), 2,45–2,59(m, 4H).

45

Ejemplo 76: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



50

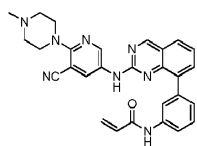
N-(3-(2-((4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

55 N-(3-(2-((4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (39,6 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 507,2, encontrado 507,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 8,03 (brs, 1 H), 7,81–7,83 (m, 2 H), 7,65–7,72 (m, 3 H), 7,49–7,53 (m, 3 H), 7,33–7,39 (m, 2 H), 6,79 (d, 3 H), 6,45(d, 1 H), 6,23–6,28 (m, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 3,76 (t, 2 H), 3,59 (t, 2 H), 3,01–3,05 (m, 4 H), 2,39 (q, 2 H), 1,18 (t, 3 H).

60

Ejemplo 77: Preparación de N-(3-(2-((5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

65

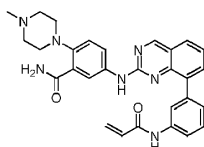


5

N-(3-(2-((5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

10 N-(3-(2-((5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (55,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 491,2, encontrado 491,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,05 (s, 1 H), 8,64 (brs, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,73–7,85 (m, 3 H), 7,28–7,54 (m, 5 H), 6,28–6,43 (m, 2 H), 5,74(d, 1 H), 3,56 (t, 4 H), 2,68 (t, 4 H), 2,43 (s, 3 H).

15 Ejemplo 78: Preparación de 5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida



15

20

5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

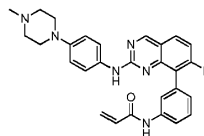
25 5-((8-(3-Acrlamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida (50,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 508,2, encontrado 508,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 8,35 (dd, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,71–7,78 (m, 4 H), 7,31–7,40 (m, 3 H), 6,88 (d, 1H), 6,29–6,37 (m, 2 H), 5,67(dd, 2 H), 2,89 (t, 4 H), 2,66 (brs, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

25

25

30 Ejemplo 79: Preparación de N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

30



35

N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

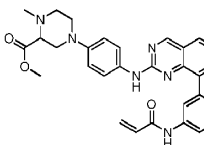
40 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (45,1 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 483,2, encontrado 483,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,10 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,88 (q, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,51 (t, 1H), 7,20–7,30 (m, 2 H), 6,76 (d, 2 H), 6,37–6,47 (m, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,13 (t, 4 H), 2,75 (t, 4 H), 2,47 (s, 3 H).

40

40

45 Ejemplo 80: Preparación de metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato

45



50

metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato

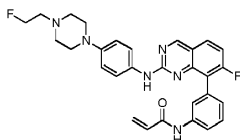
55 Metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato (34,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 523,2, encontrado 523,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,16 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 7,75 (d, 2 H), 7,40–7,53 (m, 3H), 6,79 (d, 2 H), 6,38–6,51 (m, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,47 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,03–3,07 (m, 1 H), 2,87–2,97 (m, 2 H), 2,45–2,51 (m, 1 H), 2,40 (s, 1 H).

55

60 Ejemplo 81: Preparación de N-(3-(7-fluoro-2-((4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

65

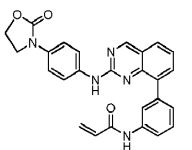
ES 2 729 381 T3



N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (34,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 515,2, encontrado 515,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,11 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,64 (d, 2 H), 7,52 (t, 1H), 7,21-7,30 (m, 2 H), 6,77 (d, 2 H), 6,39-6,61 (m, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,72 (t, 1 H), 4,60 (t, 1 H), 3,12 (t, 4 H), 2,86 (t, 1 H), 2,75-2,80 (m, 5 H).

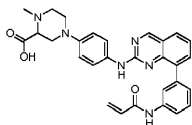
Ejemplo 82: Preparación de N-(3-(2-((4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (71,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 452,2, encontrado 452,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,81-7,96 (m, 5 H), 7,48 (q, 2H), 7,41 (d, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 6,43-6,47 (m, 1 H), 6,26 (d, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,42 (t, 2 H), 3,97 (t, 2 H).

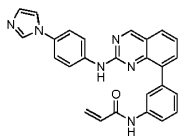
Ejemplo 83: Preparación de ácido 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxílico



4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxílico

Ácido 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxílico (32,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 509,2, encontrado 509,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,06 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,68-7,77 (m, 5 H), 7,32-7,47 (m, 3 H), 6,77 (d, 2 H), 6,36-6,53 (m, 2H), 5,80 (d, 1 H), 3,78 (d, 1 H), 3,45 (d, 1 H), 3,23-3,34 (m, 2 H), 2,82-2,91 (m, 3 H), 2,70 (s, 3 H).

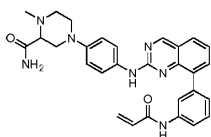
Ejemplo 84: Preparación de N-(3-(2-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (41,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 433,2, encontrado 433,1. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,13 (s, 1 H), 7,89-7,98 (m, 4 H), 7,74-7,79 (m, 3 H), 7,31-7,44 (m, 4 H), 7,17 (d, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,17-6,31 (m, 2 H), 5,58 (dd, 1 H).

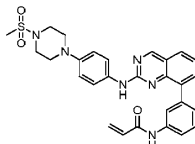
Ejemplo 85: Preparación de 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxamida



4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxamida

4-(4-((8-(3-Acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxamida (74,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 508,2, encontrado 508,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ10,32 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,73-8,06 (m, 5 H), 7,17-7,50 (m, 5H), 6,71 (d, 2 H), 6,43-6,51 (m, 1 H), 6,30 (d, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,34-3,42 (m, 2 H), 2,87 (t, 1 H), 2,60-2,71 (m, 3 H), 2,18-2,21 (m, 4 H).

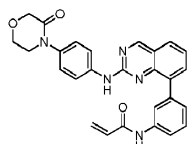
Ejemplo 86: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (24,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 529,2, encontrado 529,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ10,33 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,76-7,93 (m, 5 H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,34 (d, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 6,42-6,50 (m, 1 H), 6,28 (d, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 3,22 (brs, 4 H), 3,08 (brs, 4 H), 2,93 (s, 3 H).

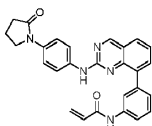
Ejemplo 87: Preparación de N-(3-(2-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (98,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 466,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ10,28 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,91-7,97 (m, 3 H), 7,83-7,86 (m, 2H), 7,49 (t, 2 H), 7,40 (d, 2 H), 6,42-6,49 (m, 1 H), 6,25 (dd, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,95 (t, 2 H), 3,62 (t, 2 H).

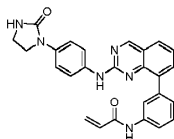
Ejemplo 88: Preparación de N-(3-(2-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (67,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 450,2, encontrado 450,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ10,29 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,93 (dd, 1 H), 7,83-7,88 (m, 4H), 7,45-7,50 (m, 2 H), 7,35-7,40 (m, 3 H), 6,40-6,47 (m, 1 H), 6,25 (dd, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 3,73 (t, 2 H), 2,45 (t, 2 H), 2,02-2,06 (m, 2 H).

Ejemplo 89: Preparación de N-(3-(2-((4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

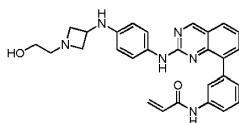


N-(3-(2-((4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (12,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 451,2, encontrado 451,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,43 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,82-7,88 (m, 4H), 7,40-7,50 (m, 3 H), 7,30 (d, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 6,50-6,54 (m, 1 H), 6,25-6,29 (m, 1 H), 5,75-5,78 (m, 1 H), 3,74-3,78 (m, 2 H), 3,35-3,39 (m, 2 H).

Ejemplo 90: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

5



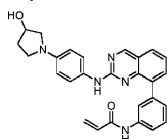
N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

10 N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (52,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 481,2, encontrado 481,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ10,27 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,84-7,87 (m, 2 H), 7,77 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,43-7,46 (m, 1 H), 7,36-7,40 (m, 2 H), 6,45-6,51 (m, 1 H), 6,26-6,31 (m, 3 H), 5,75-5,78 (m, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 4,38-4,41 (m, 1 H), 4,08-4,12 (m, 1 H), 3,80-3,85 (m, 2 H), 3,33-3,38 (m, 2 H), 2,73-2,77 (m, 2 H), 2,46-2,50 (m, 2 H).

15

Ejemplo 91: Preparación de N-(3-(2-((4-(3-hidroxipirrolidín-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

20



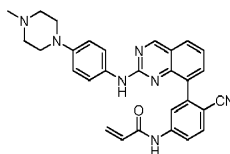
N-(3-(2-((4-(3-hidroxipirrolidín-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25 N-(3-(2-((4-(3-hidroxipirrolidín-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (30,8 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 452,2, encontrado 452,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ10,29 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,85-7,87 (m, 2 H), 7,77 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,43-7,47 (m, 1 H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,32-7,33 (m, 1 H), 6,45-6,51 (m, 1 H), 6,24-6,31 (m, 3 H), 5,74-5,77 (m, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 3,30-3,37 (m, 1 H), 3,21-3,23 (m, 1 H), 3,13-3,15 (m, 1 H), 2,95-2,98 (m, 1 H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 1,76-1,88 (m, 1 H).

30

Ejemplo 92: Preparación de N-(4-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

35



N-(4-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

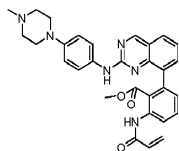
40

45 N-(4-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (41,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 490,2, encontrado 490,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ10,70 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 7,87-8,07 (m, 5 H), 7,57 (d, 2 H), 7,45-7,48 (m, 1 H), 6,65 (d, 2 H), 6,42-6,47 (m, 1 H), 6,28-6,33 (m, 1 H), 5,82-5,85 (m, 1 H), 2,95-2,31 (m, 4 H), 2,42-2,46 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H).

45

Ejemplo 93: Preparación de metil 2-acrilamido-6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)benzoato

50



metil 2-acrilamido-6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)benzoato

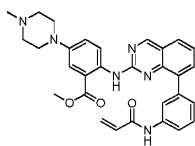
55

60 Metil 2-acrilamido-6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)benzoato (21,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 523,2, encontrado 523,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,13 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,65-7,83 (m, 3 H), 7,54-7,57 (m, 2 H), 7,41-7,44 (m, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 6,77 (d, 2 H), 6,39-6,42 (m, 2 H), 5,83-5,87 (m, 1 H), 3,13-3,18 (m, 7 H), 2,90-2,94 (m, 4 H), 2,60 (s, 3 H).

60

Ejemplo 94: Preparación de metil 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato

65



5

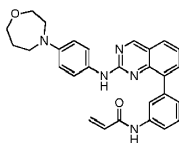
metil 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato

Metil 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato (10,9 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 523,2, encontrado 523,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,69 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,40-7,43 (m, 2 H), 7,25-7,28 (m, 3 H), 7,09-7,13 (m, 2 H), 6,98-7,03 (m, 2 H), 6,24-6,28 (m, 2 H), 5,64-5,68 (m, 1 H), 3,19-3,24 (m, 3 H), 3,08-3,17 (m, 4 H), 2,67-2,69 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

10

Ejemplo 95: Preparación de N-(3-(2-((4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

15



20

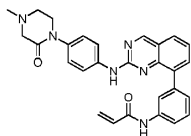
N-(3-(2-((4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (38,0 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 466,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H), 7,78 (d, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,39-7,47 (m, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 6,44-6,51 (m, 3 H), 6,24-6,29 (m, 1 H), 5,75-5,78 (m, 1 H), 3,63-3,67 (m, 2 H), 3,46-3,52 (m, 6 H), 1,83-1,86 (m, 2 H).

25

Ejemplo 96: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

30



35

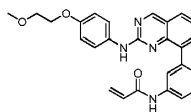
N-(3-(2-((4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (32,1mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 479,2, encontrado 479,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,28 (s, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,81-7,97 (m, 5 H), 7,47-7,50 (m, 2 H), 7,36-7,39 (m, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 6,42-6,54 (m, 1 H), 6,22-6,27 (m, 1 H), 5,73-5,75 (m, 1 H), 3,49-3,56 (m, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 2,64-2,71 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

40

Ejemplo 97: Preparación de N-(3-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

45



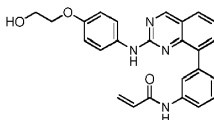
N-(3-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (85,0mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 441,2, encontrado 441,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,01 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,59-7,76 (m, 5 H), 7,25-7,38 (m, 3 H), 6,60-6,63 (m, 3 H), 6,24-6,34 (m, 2 H), 5,64-5,67 (m, 1 H), 3,89-3,91 (m, 2 H), 3,58-3,60 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H).

50

Ejemplo 98: Preparación de N-(3-(2-((4-(2-hidroxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

60



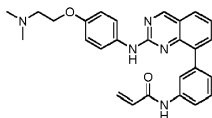
N-(3-(2-((4-(2-hidroxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(2-hidroxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (37,1mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 427,2, encontrado 427,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,33 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H),

65

7,91 (d, 1 H), 7,76–7,82 (m, 4 H), 7,41–7,50 (m, 2 H), 7,36(d, 1 H), 6,69(d, 2 H), 6,45–6,49 (m, 1 H), 6,24–6,28 (m, 1 H), 5,74–5,77 (m, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 3,85–3,88 (m, 2 H), 3,66–3,69 (m, 2 H).

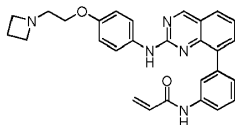
Ejemplo 99: Preparación de N-(3-(2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (98,5mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 454,2, encontrado 454,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,32 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,79–7,93 (m, 5 H), 7,36–7,50 (m, 3 H), 6,69 (d, 2 H), 6,67–6,73 (m, 1 H), 6,24–6,28 (m, 1 H), 5,74–5,77 (m, 1 H), 4,01–4,04 (m, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 2,44 (s, 6 H).

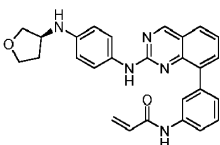
Ejemplo 100: Preparación de N-(3-(2-((4-(2-(azetidín-1-il)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(2-(azetidín-1-il)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(2-(azetidín-1-il)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (41,4mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 466,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,04 (s, 1 H), 7,79–7,83 (m, 2 H), 7,64–7,72 (m, 4 H), 7,28–7,37 (m, 3 H), 6,63–6,70 (m, 3 H), 6,28–6,37 (m, 2 H), 5,68 (d, 1 H), 4,08–4,12 (m, 4 H), 3,99–4,01 (m, 2 H), 3,20–3,24 (m, 2 H), 2,39–2,43 (m, 2 H).

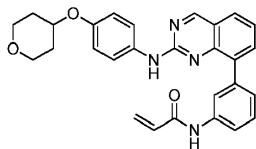
Ejemplo 101: Preparación de (S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



(S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

(S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (55,9 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 452,2, encontrado 452,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,27 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,86–7,88 (m, 2 H), 7,76–7,78 (m, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,35–7,46 (m, 3 H), 6,24–6,51 (m, 4 H), 5,74–5,77 (m, 1 H), 5,42–5,44 (m, 1 H), 3,67–3,86 (m, 4 H), 3,42–3,46 (m, 1 H), 2,09–2,14 (m, 1 H), 1,66–1,72 (m, 1 H).

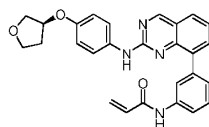
Ejemplo 102: Preparación de N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-píran-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-píran-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-píran-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (103 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 467,2, encontrado 467,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,77–7,92 (m, 5 H), 7,32–7,50 (m, 3 H), 6,71 (d, 2 H), 6,44–6,50 (m, 1 H), 6,24–6,29 (m, 1 H), 5,75–5,78 (m, 1 H), 4,34–4,38 (m, 1 H), 3,82–3,86 (m, 2 H), 3,42–3,48 (m, 2 H), 1,87–1,92 (m, 2 H), 1,47–1,56 (m, 2 H).

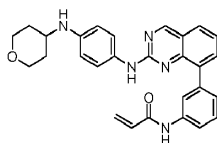
Ejemplo 103: Preparación de (S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



(S)-N-(3-(2-((4-((tetrahydrofuran-3-ilo)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida

(S)-N-(3-(2-((4-((tetrahydrofuran-3-ilo)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida (85 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-ilo)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 453,2, encontrado 453,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ10,29 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,77-7,93 (m, 5 H), 7,33-7,51 (m, 3 H), 6,65 (d, 2 H), 6,43-6,52 (m, 1 H), 6,22-6,28 (m, 1 H), 5,74-5,78 (m, 1 H), 4,84-4,88 (m, 1 H), 3,69-3,87 (m, 4 H), 2,12-2,19 (m, 1 H), 1,85-1,94 (m, 1 H).

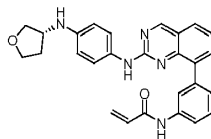
Ejemplo 104: Preparación de N-(3-(2-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)amino)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida (62,7mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-ilo)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 466,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ10,25 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 7,75-7,96 (m, 4 H), 7,34-7,59 (m, 5 H), 6,30-6,47 (m, 4 H), 5,74-5,78 (m, 1 H), 5,07-5,10 (m, 1 H), 3,84-3,88 (m, 2 H), 3,28-3,44 (m, 2 H), 1,79-1,83 (m, 2 H), 1,29-1,32 (m, 2 H).

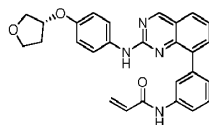
Ejemplo 105: Preparación de (R)-N-(3-(2-((4-((tetrahydrofuran-3-ilo)amino)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida



(R)-N-(3-(2-((4-((tetrahydrofuran-3-ilo)amino)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida

(R)-N-(3-(2-((4-((tetrahydrofuran-3-ilo)amino)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida (37,2mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-ilo)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 452,2, encontrado 452,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ10,26 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H), 7,76 (d, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,35-7,46 (m, 3 H), 6,44-6,51 (m, 1 H), 6,37 (d, 2 H), 6,24-6,29 (m, 1 H), 5,74-5,77 (m, 1 H), 5,41-5,43 (m, 1 H), 3,68-3,86 (m, 4 H), 3,43-3,46 (m, 1 H), 2,09-2,14 (m, 1 H), 1,66-1,70 (m, 1 H).

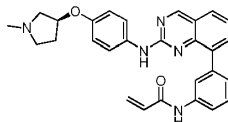
Ejemplo 106: Preparación de (R)-N-(3-(2-((4-((tetrahydrofuran-3-ilo)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida



(R)-N-(3-(2-((4-((tetrahydrofuran-3-ilo)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida

(R)-N-(3-(2-((4-((tetrahydrofuran-3-ilo)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida (55,0mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-ilo)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 453,2, encontrado 453,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,29 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,78-7,93 (m, 5 H), 7,33-7,50 (m, 3 H), 6,66 (d, 2 H), 6,44-6,50 (m, 1 H), 6,23-6,28 (m, 1 H), 5,74-5,77 (m, 1 H), 4,85-4,87 (m, 1 H), 3,37-3,86 (m, 4 H), 2,12-2,17 (m, 1 H), 1,89-1,91 (m, 1 H).

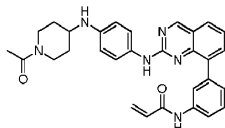
Ejemplo 107: Preparación de (S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-ilo)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida



(S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-ilo)fenil)amino)quinazolin-8-ilo)fenil)acrilamida

(S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (71,7mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 466,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,41 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,80-7,94 (m, 5 H), 7,43-7,50 (m, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 6,70 (d, 2 H), 6,48-6,53 (m, 1 H), 6,25-6,29 (m, 1 H), 5,75-5,78 (m, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,27-3,33 (m, 1 H), 3,16-3,17 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 2,31-2,39 (m, 1 H), 1,96-2,04 (m, 1 H).

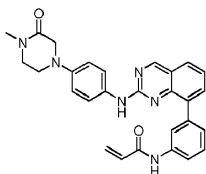
Ejemplo 108: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (39,6 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 507,2, encontrado 507,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10,28 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 7,75-7,96 (m, 4 H), 7,76 (d, 2 H), 7,35-7,44 (m, 3 H), 6,30-6,44 (m, 4 H), 5,79 (d, 1 H), 5,10 (d, 1 H), 4,17-4,21 (m, 1 H), 3,73-3,78 (m, 1 H), 3,34 (s, 1 H), 3,11-3,18 (m, 1 H), 2,74-2,81 (m, 1 H), 2,01 (s, 3 H), 1,83-1,87 (m, 2 H), 1,14-1,24 (m, 2 H).

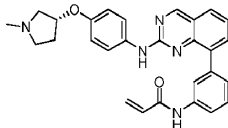
Ejemplo 109: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (72,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 479,2, encontrado 479,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,75-7,91 (m, 5 H), 7,34-7,51 (m, 3 H), 6,72 (d, 2 H), 6,44-6,51 (m, 1 H), 6,25-6,30 (m, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 3,38-3,40 (m, 2 H), 3,31-3,32 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H).

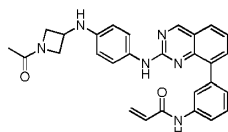
Ejemplo 110: Preparación de (R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



(R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

(R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (131,7mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 466,2, encontrado 466,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,76-7,92 (m, 5 H), 7,32-7,50 (m, 3 H), 6,61 (d, 2 H), 6,44-6,51 (m, 1 H), 6,24-6,28 (m, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,68-4,71 (m, 1 H), 2,59-2,74 (m, 2 H), 2,50-2,52 (m, 1 H), 2,18-2,37 (m, 5 H), 1,68-1,73 (m, 1 H).

Ejemplo 111: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

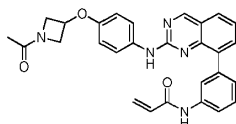


N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (105,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 479,2, encontrado 479,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,27 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H), 7,78 (d, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 7,36-7,47 (m, 3 H), 6,46-6,52 (m, 1 H), 6,26-6,31 (m, 3 H),

5,92 (d, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,37–4,41 (m, 1 H), 4,02–4,15 (m, 2 H), 3,75–3,78 (m, 1 H), 3,55–3,58 (m, 1 H), 1,77 (s, 3 H).

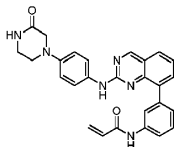
Ejemplo 112: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (66,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 480,2, encontrado 480,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,79–7,83 (m, 4 H), 7,34–7,51 (m, 3 H), 6,59 (d, 2 H), 6,45–6,52 (m, 1 H), 6,25–6,29 (m, 1 H), 5,75–5,78 (m, 1 H), 4,86–4,89 (m, 1 H), 4,47–4,51 (m, 1 H), 4,21–4,26 (m, 1 H), 4,00–4,03 (m, 1 H), 3,69–3,72 (m, 1 H), 1,79 (s, 3 H).

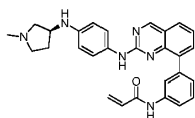
Ejemplo 113: Preparación de N-(3-(2-((4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (8,3mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 465,2, encontrado 465,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,31 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 7,75–7,84 (m, 4 H), 7,33–7,50 (m, 3 H), 6,72 (dd, 2 H), 6,44–6,50 (m, 1 H), 6,25–6,29 (m, 1 H), 5,74–5,77 (m, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 3,23–3,27 (m, 4 H).

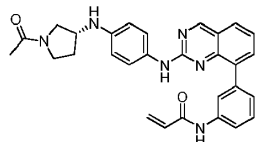
Ejemplo 114: Preparación de (S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



(S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

(S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (14 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 465,2, encontrado 465,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,26 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H), 7,76 (d, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,36–7,47 (m, 3 H), 6,46–6,51 (m, 1 H), 6,24–6,36 (m, 3 H), 5,75 (dd, 1 H), 5,27 (d, 1 H), 3,75–3,76 (m, 1 H), 2,67–2,70 (m, 1 H), 2,04–2,70 (m, 7 H), 1,49–1,51 (m, 1 H).

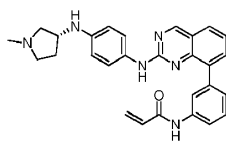
Ejemplo 115: Preparación de (R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



(R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

(R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (36,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 493,2, encontrado 493,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,28 (t, 1 H), 9,52 (d, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,86 (d, 2 H), 7,76 (d, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,35–7,49 (m, 3 H), 6,38–6,53 (m, 3 H), 6,27 (d, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 5,48 (dd, 1 H), 3,48–3,54 (m, 2 H), 3,31–3,40 (m, 2 H), 3,14–3,19 (m, 1 H), 2,47–2,50 (m, 1 H), 1,94 (d, 3 H), 1,80–1,92 (m, 1 H).

Ejemplo 116: Preparación de (R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

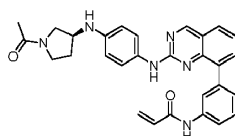


5

(R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

10 (R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (54,8 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 465,2, encontrado 465,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,11 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,78–7,82 (m, 3 H), 7,63 (d, 2 H), 7,35–7,49 (m, 3 H), 6,36–6,50 (m, 4 H), 6,29 (dd, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,14–4,17 (m, 1 H), 3,54–3,61 (m, 2 H), 3,31–3,38 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,85–2,88 (m, 1 H), 2,02–2,05 (m, 1 H).

15 Ejemplo 117: Preparación de (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



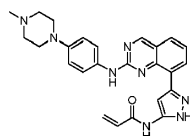
20

(S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25 (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (57,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 493,2, encontrado 493,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,27 (d, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,66–7,88 (m, 3 H), 7,61 (d, 2 H), 7,37–7,47 (m, 3 H), 6,39–6,52 (m, 3 H), 6,26 (d, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 5,47 (dd, 1 H), 3,49–3,91 (m, 4 H), 3,15–3,18 (m, 1 H), 2,05–2,14 (m, 1 H), 1,94 (d, 3 H), 1,73–1,85 (m, 1 H).

30

Ejemplo 118: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-pirazol-5-il)acrilamida



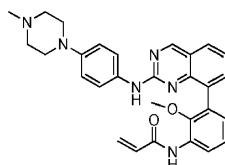
35

N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-pirazol-5-il)acrilamida

40 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-pirazol-5-il)acrilamida (6,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 455,2, encontrado 455,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13,02 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H), 9,91 (t, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,15 (d, 1H), 7,88 (d, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,37–7,41 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,96 (d, 2 H), 6,52–6,59 (m, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 3,08 (t, 4 H), 2,46 (t, 4 H), 2,34 (s, 3 H).

45

Ejemplo 119: Preparación de N-(2-metoxi-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



50

N-(2-metoxi-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

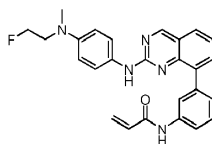
55

60 N-(2-metoxi-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (30,1 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 495,2, encontrado 426,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9,60 (d, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,81–6,88 (m, 1 H), 6,62 (d, 2 H), 6,30 (d, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,25 (t, 4 H), 2,42 (t, 4 H), 1,99 (s, 3 H).

60

Ejemplo 120: Preparación de N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

65

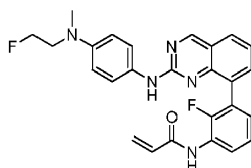


5

N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

10 N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (30,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 442,2, encontrado 442,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,05 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 7,33–7,36 (m, 1 H), 7,26–7,28 (m, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,61 (d, 2 H), 6,41–6,45 (m, 1 H), 6,21–6,24 (m, 1 H), 5,74–5,77 (m, 1 H), 4,63 (t, 1 H), 4,52 (t, 1 H), 3,54–3,61 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H).

15 Ejemplo 121: Preparación de N-(2-fluoro-3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



20

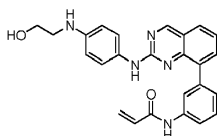
N-(2-fluoro-3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25 N-(2-fluoro-3-(2-((4-((2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (32,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 460,2, encontrado 460,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,06 (s, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 7,76 (d, 2 H), 7,57–7,58 (m, 1 H), 7,46 (d, 2 H), 7,37 (t, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,20–7,23 (m, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,53 (d, 2 H), 6,44–6,49 (m, 1 H), 6,24–6,31 (m, 1 H), 5,79–5,82 (m, 1 H), 4,62 (t, 1 H), 4,50 (t, 1 H), 3,51–3,60 (m, 2 H), 2,93 (s, 3 H).

30

Ejemplo 122: Preparación de N-(3-(2-((4-((2-hidroxietil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

35

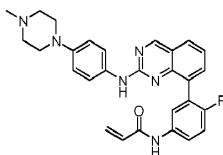


N-(3-(2-((4-((2-hidroxietil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

40 N-(3-(2-((4-((2-hidroxietil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (34,4 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 426,2, encontrado 426,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 7,83–7,97 (m, 6 H), 7,42–7,51 (m, 3 H), 6,96–6,99 (m, 2 H), 6,44–6,51 (m, 1 H), 6,24–6,29 (m, 1 H), 5,75–5,78 (m, 1 H), 3,58 (t, 2 H), 3,21 (t, 2 H).

45 Ejemplo 123: Preparación de N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

50



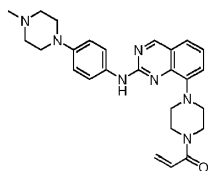
N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

55 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (38,7 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 483,2, encontrado 483,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,14 (s, 1 H), 7,80–7,96 (m, 4 H), 7,64 (d, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,27 (t, 1 H), 6,76 (d, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 6,36–6,45 (m, 2 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,11 (t, 4 H), 2,67 (t, 4 H), 2,40 (s, 3 H).

60 Ejemplo 124: Preparación de 1-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65

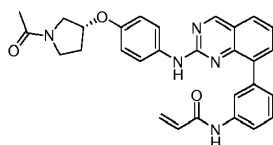
ES 2 729 381 T3



1-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

1-(4-(2-((4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (10,5 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 458,2, encontrado 458,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,06 (s, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,39-7,43 (m, 2 H), 7,18-7,30 (m, 2 H), 7,00 (d, 2 H), 6,65-6,72 (m, 1 H), 6,40 (d, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,41 (t, 4 H), 3,24 (t, 4 H), 2,66 (t, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

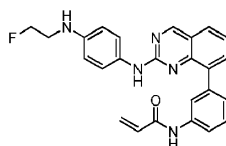
Ejemplo 125: Preparación de (R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



(R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

(R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (89,3 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 494,2, encontrado 494,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,31 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,79-7,91 (m, 4 H), 7,42-7,51 (m, 2 H), 7,36 (d, 1 H), 6,71 (t, 2 H), 6,45-6,51 (m, 1 H), 6,26 (d, 1 H), 5,74-5,77 (m, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 3,48-3,76 (m, 4 H), 3,28-3,33 (m, 1 H), 1,96-2,16 (m, 5 H).

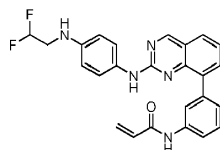
Ejemplo 126: Preparación de N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((2-fluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (25,7 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 428,2, encontrado 428,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,26 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,76-7,88 (m, 3 H), 7,59-7,63 (m, 2 H), 7,36-7,48 (d, 2 H), 6,24-6,49 (m, 4 H), 5,74-5,78 (m, 1 H), 5,40-5,43 (m, 1 H), 4,59 (t, 1 H), 4,43 (t, 1 H), 3,36-3,31 (m, 2 H).

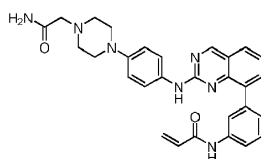
Ejemplo 127: Preparación de N-(3-(2-((4-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (29,6 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 446,2, encontrado 446,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,01 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,56-7,78 (m, 1 H), 7,68-7,70 (m, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 7,25-7,39 (m, 3H), 6,26-6,45 (m, 4 H), 5,66-5,80 (m, 2 H), 3,28-3,36 (m, 2 H).

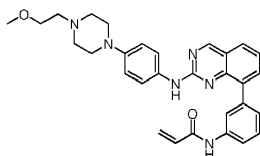
Ejemplo 128: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (79,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 508,2, encontrado 508,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,29 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,73–7,91 (m, 5 H), 7,14–7,49 (m, 5 H), 6,70 (d, 2 H), 6,45–6,47 (m, 1 H), 6,28–6,29 (m, 1 H), 5,75–5,78 (m, 1H), 3,01–3,03(m, 4 H), 2,92 (s, 2 H), 2,55–2,57 (m, 4 H).

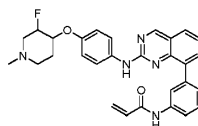
Ejemplo 129: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



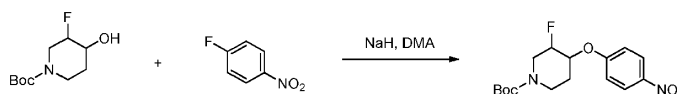
N-(3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (58,2 mg) se preparó como se describió para (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 509,3, encontrado 509,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 7,73–8,03 (m, 6 H), 7,32–7,50 (m, 3 H), 6,70 (d, 2 H), 6,45–6,50 (m, 1 H), 6,26–6,30 (m, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 3,46–3,48 (m, 2H), 3,26(s, 3 H), 2,97 (m, 4 H), 2,50–2,53 (m, 6 H).

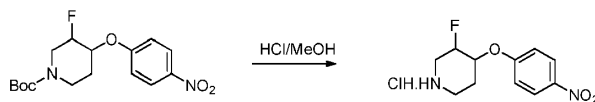
Ejemplo 130: Preparación de N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



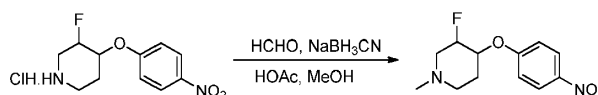
N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



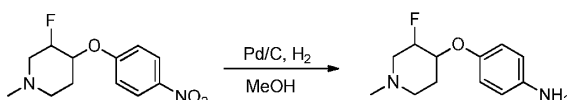
A una solución de terc-butil 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (10,07 g, 46 mmol, 1 eq.) en DMA (200 mL) enfriada a 0 °C se añadió NaH (3,7 g, 92 mmol, 2 eq.) en pequeñas porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 min. Después 1-fluoro-4-nitrobenceno (4,9 mL, 46 mmol, 1 eq.) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (1000 mL), se extrajo con EA (3×200 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (600 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna (PE/EA=2/1) para proporcionar terc-butil 3-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)piperidina-1-carboxilato (8,7 g, 55,6%) como un sólido amarillo.



A una solución de HCl en MeOH (20 mL) se añadió terc-butil 3-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)piperidina-1-carboxilato (1,7 g, 5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después la solución se concentró para proporcionar hidrocloreto de 3-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)piperidina (1,38 g, 100 %) como un sólido amarillo.

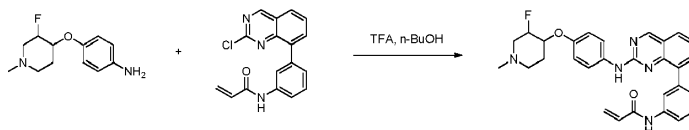


A una solución de hidrocloreto de 3-fluoro-4-(4-nitrofenoxi)piperidina (1,38 g, 5 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 mL) se añadió HOAc (2 mL) y HCHO (0,77 mL, 10 mmol, 2 eq.) seguido por NaBH₃CN (630 mg, 10 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Después Na₂CO₃sat. (50 mL) se añadió, se extrajo con EA (3×50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-(4-nitrofenoxi)piperidina (1,26 g, 100 %) como un aceite amarillo.



A una solución de 3-fluoro-1-metil-4-(4-nitrofenoxi) piperidina (1,26 g, 5 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (250 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina (1,04 g, 93%).

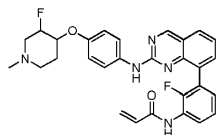
5



A una suspensión de 4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina (1,04 g, 4,6 mmol, 1,2 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (1,17 g, 3,8 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (20 mL) se añadió TFA (2,6 g, 23 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con sat. Na₂CO₃ (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (1,1 g, 58,2%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 498,2, encontrado 498,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,88–7,91 (m, 2 H), 7,82 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,36–7,51 (m, 5 H), 6,82 (d, 2 H), 6,44 (d, 1 H), 6,21–6,28 (m, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 4,77–4,91 (m, 1 H), 4,33–4,35 (m, 1 H), 3,61–4,22 (m, 1 H), 3,01–3,03 (m, 1 H), 2,74–2,75 (m, 2 H), 2,35–2,44 (m, 4 H), 2,10–2,17 (m, 1 H), 1,86–1,91 (m, 1 H).

Ejemplo 131: Preparación de N-(2-fluoro-3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25

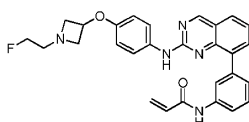


N-(2-fluoro-3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(2-fluoro-3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (31,4 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 516,2, encontrado 516,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,82 (s, 1 H), 8,56–8,60 (m, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,50–7,62 (m, 3 H), 7,40–7,44 (m, 1 H), 7,26–7,33 (m, 1 H), 7,22–7,24 (m, 1 H), 6,76–6,88 (m, 2 H), 6,48 (d, 1 H), 6,25–6,32 (m, 1 H), 5,82 (d, 1 H), 4,73–4,88 (m, 1 H), 4,28–4,32 (m, 1 H), 2,98–3,02 (m, 1 H), 2,69–2,74 (m, 1 H), 2,32–2,38 (m, 5 H), 2,03–2,17 (m, 2 H), 1,83–1,87 (m, 1 H).

Ejemplo 132: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

40

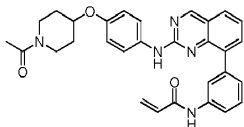


N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (87,7 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 484,2, encontrado 484,2. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,06 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,70 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,35–7,38 (m, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 6,41–6,45 (m, 1 H), 6,30–6,32 (m, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 4,81–4,84 (m, 1 H), 4,60 (t, 1 H), 4,47 (t, 1 H), 4,01 (t, 2 H), 3,27 (t, 2 H), 2,86–2,96 (m, 2 H).

Ejemplo 133: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

55



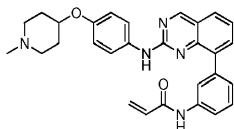
N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (101,7mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 508,2, encontrado 508,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,29 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,77–7,92 (m, 5 H), 7,33–7,50 (m, 3 H), 6,73 (d, 2 H), 6,44–6,50 (m, 1 H), 6,24–6,28 (m, 1 H), 5,74–

65

5,77 (m, 1 H), 4,40–4,42 (m, 1 H), 3,76–3,78 (m, 1 H), 3,62–3,63 (m, 1 H), 3,16–3,33 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H), 1,79–1,90 (m, 2 H), 1,44–1,56 (m, 2 H).

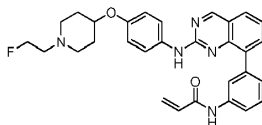
Ejemplo 134: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (94,3 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 480,2, encontrado 480,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,29 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,76–7,92 (m, 4 H), 7,41–7,49 (m, 2 H), 6,33 (d, 1 H), 6,68 (d, 2 H), 6,44–6,50 (m, 1 H), 6,25–6,29 (m, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 4,14–4,16 (m, 1 H), 2,57–2,58 (m, 2 H), 2,11–2,17 (m, 5 H), 1,81–1,83 (m, 2 H), 1,55–1,59 (m, 2 H).

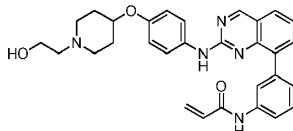
Ejemplo 135: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



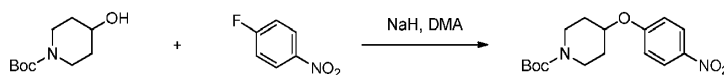
N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (62,1 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 512,2, encontrado 512,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,29 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,76–7,87 (m, 4 H), 7,42–7,50 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 6,69 (d, 2 H), 6,44–6,51 (m, 1 H), 6,27 (dd, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,60 (t, 1 H), 4,48 (t, 1 H), 4,17–4,19 (m, 1 H), 2,59–2,74 (m, 4 H), 2,26–2,32 (m, 2 H), 1,85–1,89 (m, 2 H), 1,54–1,57 (m, 2 H).

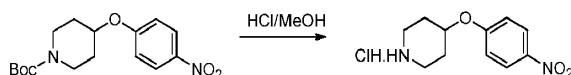
Ejemplo 136: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



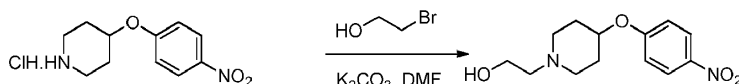
N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



A una solución de terc-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (603 mg, 3 mmol, 1 eq.) en DMA (10 mL) enfriada a 0 °C se añadió NaH (180 mg, 4,5 mmol, 1,5 eq.) en pequeñas porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 min. Después 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (423 mg, 3 mmol, 1 eq.) se añadió lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EA (3×20 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna (PE/EA=2/1) para proporcionar terc-butil 4-(4-nitrofenoxi)piperidina-1-carboxilato (818 mg, 85%) como un sólido amarillo.

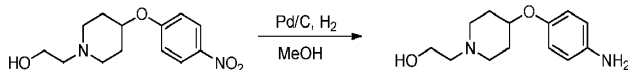


A una solución de HCl en MeOH (20 mL) se añadió terc-butil 4-(4-nitrofenoxi)piperidina-1-carboxilato (818 mg, 2,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar hidrocloreto de 4-(4-nitrofenoxi)piperidina (760 mg, 100 %) como un sólido amarillo.



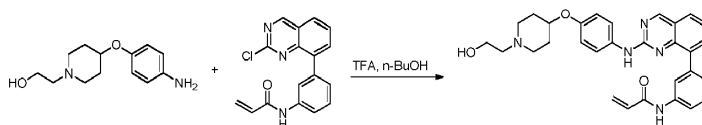
A una solución de hidrocloreto de 4-(4-nitrofenoxi)piperidina (516 mg, 2 mmol, 1 eq.) en DMF (10 mL) se añadió K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol, 3 eq.) seguido por 2-bromoetanol (273 mg, 2,2 mmo, 1,1 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C por 12h. La mezcla se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar 2-(4-(4-nitrofenoxi)piperidin-1-il)etanol (240 mg, 45%) como un sólido blanco.

5



A una solución de 2-(4-(4-nitrofenoxi)piperidin-1-il)etanol (240 mg, 0,9 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C (50 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(4-(4-aminofenoxi)piperidin-1-il)etanol (200 mg, 94%) como un aceite incoloro.

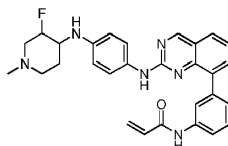
15



A una suspensión de 2-(4-(4-aminofenoxi)piperidin-1-il)etanol (83 mg, 0,35 mmol, 1,1 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (180 mg, 1,6 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na_2CO_3 (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar N-(3-(2-((4-(4-aminofenoxi)piperidin-1-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (65,8 mg, 40%) como un sólido amarillo. LRMS ($M+H^+$) m/z calculado 510,2, encontrado 510,2. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,45 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,78–7,94 (m, 5 H), 7,37–7,48 (m, 3 H), 6,74 (d, 2 H), 6,44–6,76 (m, 1 H), 6,27 (d, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 3,70–4,45 (m, 4 H), 2,94–3,27 (m, 4 H), 1,80–2,06 (m, 4 H).

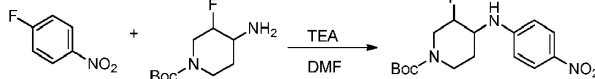
Ejemplo 137: Preparación de N-(3-(2-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

35



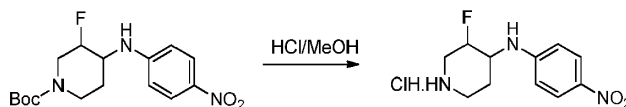
N-(3-(2-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

40



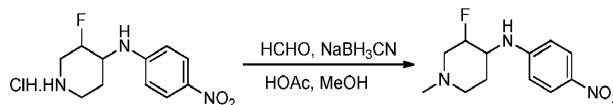
A una solución de terc-butil 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (1,1 g, 4 mmol, 1,2 eq.) en DMSO (4 mL) se añadió TEA (1,2 mL 8 mmol, 2 eq.) seguido por 1-fluoro-4-nitrobenzoceno (465 mg, 3,3 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (40 mL) y el precipitado se recogió por filtración, se secó al vacío para proporcionar terc-butil 3-fluoro-4-((4-nitrofenil)amino)piperidina-1-carboxilato (1,1 g, 100 %) como un sólido amarillo.

50



A una solución de HCl en MeOH (10 mL) se añadió terc-butil 3-fluoro-4-((4-nitrofenil)amino)piperidina-1-carboxilato (678 mg, 2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después la solución se concentró para proporcionar hidrocloreto de 3-fluoro-N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (624 mg, 100 %) como un sólido amarillo.

60

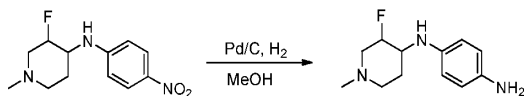


A una solución de hidrocloreto de 3-fluoro-N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (624 mg, 2 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se añadió HOAc (1 mL) y HCHO (0,3 mL, 4 mmol, 2 eq.) seguido por $NaBH_3CN$ (252 mg, 4 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Después a la mezcla se añadió una solución de Na_2CO_3 (10 mL). La mezcla se extrajo con EA (3x10 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40

65

mL), se secaron sobre, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=30/1) para proporcionar 3-fluoro-1-metil-N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (310 mg, 61%).

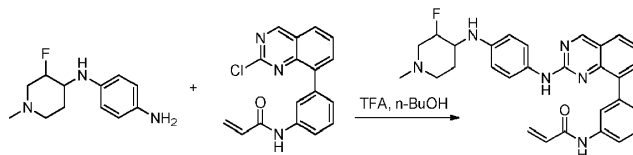
5



A una solución de 3-fluoro-1-metil-N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (253 mg, 1 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C (50 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar N1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina (210 mg, 96%) como un aceite oscuro.

10

15



A una suspensión de N1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina (210 mg, 0,95 mmol, 1 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (290 mg, 0,95 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (520 mg, 4,8 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (44,4 mg, 9,4%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 497,2, encontrado 497,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,26 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 7,76–7,96 (m, 4 H), 7,56–7,60 (m, 2 H), 7,35–7,47 (m, 3 H), 6,43–6,51 (m, 3 H), 6,25–6,30 (m, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 5,03 (d, 1 H), 4,73 (d, 1 H), 2,99–3,04 (m, 1 H), 2,75–2,78 (m, 1 H), 2,44–2,59 (m, 1 H), 2,15–2,27 (m, 5 H), 1,66–1,67 (m, 2 H).

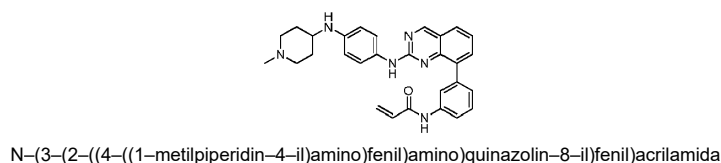
20

25

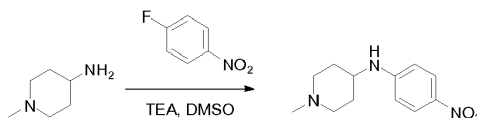
Ejemplo 138: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

30

35



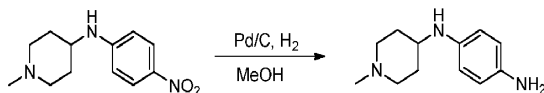
40



A una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (1,25 g, 11 mmol, 1,1 eq.) en DMSO (20 mL) se añadió TEA (4,2 mL 30 mmol, 3 eq.) seguido por 1-fluoro-4-nitrobenzeno (1,41 g, 10 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (40 mL) y el precipitado se recogió por filtración, se secó al vacío para proporcionar 1-metil-N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (2 g, 85%) como un sólido blanco.

45

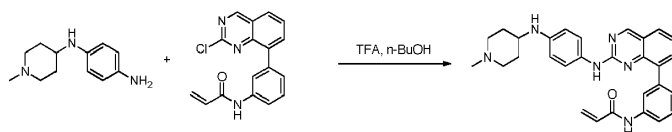
50



A una solución de 1-metil-N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (2 g, 8,5 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (200 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar N1-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina (1,7 g, 99%) como un sólido amarillo.

55

60

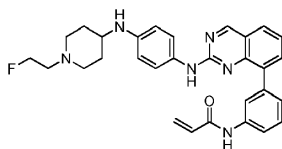


65

A una suspensión de N1-(1-metilpiperidin-4-il)benzeno-1,4-diamina (103 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (155 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (290 mg, 2,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (13,9 mg, 31%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 479,2, encontrado 479,2, ¹H

NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,24 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,85–7,89(m, 2 H), 7,76 (m, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,35–7,43 (m, 3 H), 6,30–6,37 (m, 4 H), 5,77 (d, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 2,69–2,72 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,99 (t, 2 H), 1,79–1,82 (m, 2 H), 1,29–1,32 (m, 2 H).

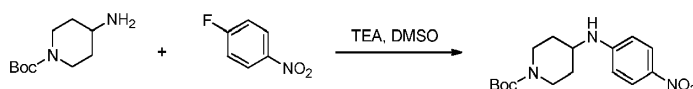
5 Ejemplo 139: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



10

N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

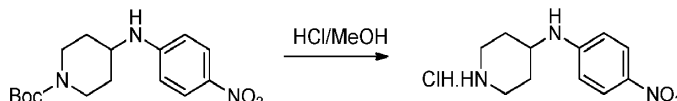
15



20

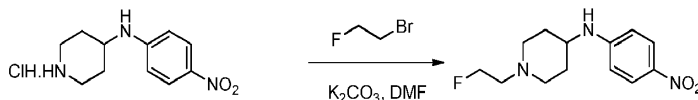
A una solución de terc-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (5 g, 25 mmol, 1,1 eq.) en DMSO (50 mL) se añadió TEA (7,5 mL 54 mmol, 2,2 eq.) seguido por 1-fluoro-4-nitrobenzene (5,4 g, 36 mmol, 1,4 eq.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (500 mL) y el precipitado se recogió por filtración, se secó al vacío para proporcionar terc-butil 4-((4-nitrofenil)amino)piperidina-1-carboxilato (6,7 g, 84%) como un sólido blanco.

25



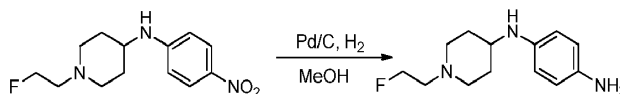
A una solución de HCl en MeOH (40 mL) se añadió terc-butil 4-((4-nitrofenil)amino)piperidina-1-carboxilato (3,7 g, 11,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina hidrocloreto (2,96 g, 100 %) como un sólido amarillo.

35



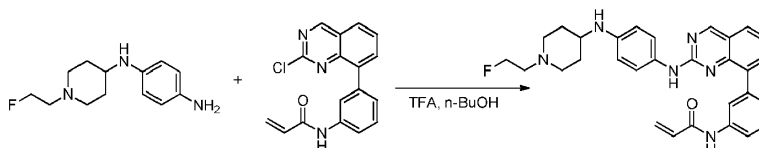
A una solución de hidrocloreto de N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (1,48 g, 5,8 mmol, 1 eq.) en DMF (15 mL) se añadió K₂CO₃ (2,38 g, 17,3 mmol, 3 eq.) seguido por 1-bromo-2-fluoretano (1,08 g, 8,6 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C por 2 h en un reactor de microondas. La mezcla se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=30/1) para proporcionar 1-(2-fluoroetil)-N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (700 mg, 45%) como aceite marrón.

45



A una solución de 1-(2-fluoroetil)-N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (150 mg, 0,56 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (20 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar N1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)benzene-1,4-diamina (133 mg, 100 %) como aceite marrón.

55

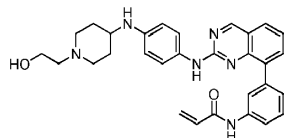


A una suspensión de N1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)benzene-1,4-diamina (133 mg, 0,56 mmol, 1,7 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (15 mL) se añadió TFA (290 mg, 2,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=20/1) para proporcionar N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (27 mg, 16,3%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 511,3, encontrado 511,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10,25 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,85–7,97 (m, 3 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,35–7,45 (m, 3 H), 6,25–6,53 (m, 4 H), 5,76 (dd, 1 H), 5,00

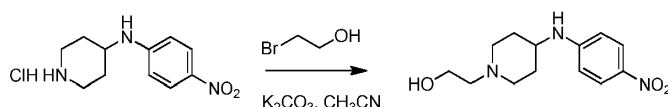
65

(d, 1 H), 4,61 (t, 1 H), 4,45 (t, 1 H), 3,05–3,06 (m, 1 H), 2,82–2,86 (m, 2 H), 2,56–2,69 (m, 2 H), 2,10–2,18 (m, 2 H), 1,80–1,85 (m, 2 H), 1,29–1,33 (m, 2 H).

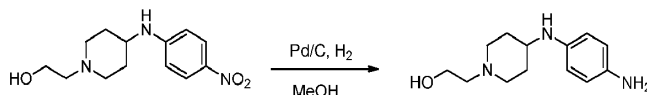
Ejemplo 140: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxiethyl)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



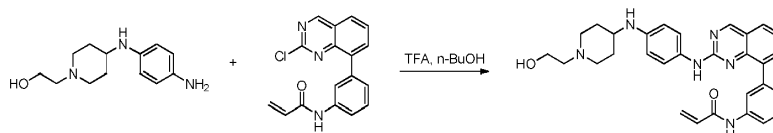
N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxiethyl)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



A una solución de hidrocloreto de N-(4-nitrofenil)piperidin-4-amina (1,48 g, 5,8 mmol, 1 eq.) en DMF (15 mL) se añadió K_2CO_3 (2,38 g, 17,3 mmol, 3 eq.) seguido por 1-bromo-2-fluoretano (0,86 g, 6,9 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EA (3×40 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=30/1) para proporcionar 2-(4-((4-nitrofenil)amino)piperidin-1-il)etanol (700 mg, 45%) como aceite marrón.

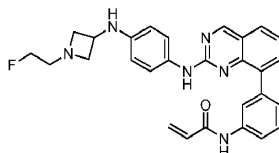


A una solución de 2-(4-((4-nitrofenil)amino)piperidin-1-il)etanol (150 mg, 0,56 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pd/C (15 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(4-((4-aminofenil)amino)piperidin-1-il)etanol (133 mg, 100 %) como un aceite marrón.



A una suspensión de 2-(4-((4-aminofenil)amino)piperidin-1-il)etanol (153 mg, 0,56 mmol, 1,75 eq.) y N-(3-(2-(4-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,3 mL, 2,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na_2CO_3 (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxiethyl)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (51 mg, 31%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 509,3, encontrado 509,2, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,25 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,85–7,90 (m, 2 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,35–7,46 (m, 3 H), 6,44–6,51 (m, 1 H), 6,26–6,34 (m, 3 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,37–4,38 (m, 1 H), 3,47–3,52 (m, 2 H), 3,03–3,06 (m, 1 H), 2,80–2,83 (m, 2 H), 2,40 (t, 2 H), 2,05–2,11 (m, 2 H), 1,78–1,83 (m, 2 H), 1,29–1,34 (m, 2 H).

Ejemplo 141: Preparación de N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

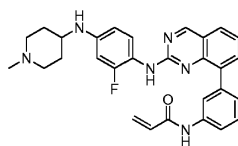


N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (117mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 483,2, encontrado 483,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,27 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,84–7,87 (m, 2 H), 7,76 (d, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,35–7,47 (m, 3 H), 6,45–6,52 (m, 1 H), 6,26–6,31 (m, 3 H), 5,75–5,78 (m, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 4,33–4,48 (m, 2 H), 3,83–3,87 (m, 1 H), 3,64–3,68 (m, 2 H), 2,79–2,83 (m, 2 H), 2,71–2,74 (m, 1 H), 2,64–2,66 (m, 1 H).

Ejemplo 142: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

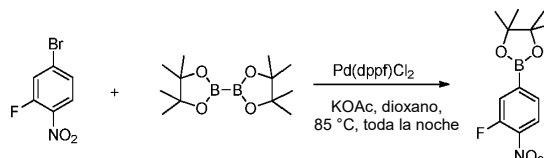
5



10

N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

15

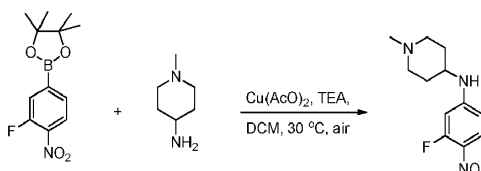


20

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzene (2,2 g, 10 mmol, 1 eq.) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,81g, 15 mmol, 1,5 eq.) en dioxano (80 mL) se añadió KOAc (1,96 g, 20 mmol, 2 eq.), seguido por Pd(dppf)Cl₂ (408 mg, 0,5 mmol, 0,05 eq.) bajo N₂ protección. La mezcla se agitó a 90 °C por 12 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=20/1~ 5/1, v/v) para proporcionar 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanco (2,1 g, 78,6% de rendimiento).

25

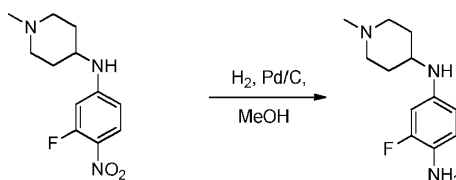
30



35

A una solución de 1-metilpiperidin-4-amina (674 mg, 5,9 mmol, 1 eq.) y TEA (323 mg, 18,9 mmol, 3,2 eq.) en DCM (80 mL) se añadió una lechada premezclada de Cu(OAc)₂ y 2-(3-fluoro-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,58 g, 5,9 mmol, 1 eq.). La mezcla azul se calentó después hasta 30 °C y se agitó por 24 hs abierta al aire con un condensador. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=20/1, v/v) para proporcionar N-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1-metilpiperidin-4-amina como un aceite amarillo (224 g, 14,9% de rendimiento).

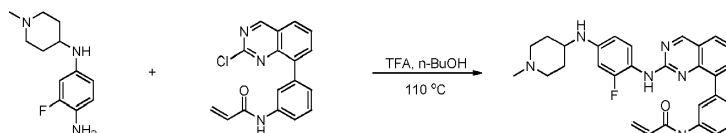
40



45

A una solución de N-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1-metilpiperidin-4-amina (224 mg, 0,88 mmol, 1 eq.) en MeOH (15 mL) se añadió Pd/C (50 mg, p/p >50 %). bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) y se agitó durante la noche, después se filtró y se concentró para proporcionar 3-fluoro-N1-(1-metilpiperidin-4-il)benzene-1,4-diamina (127 mg, 64,5% de rendimiento).

50

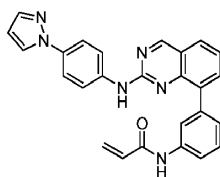


55

A una solución de 3-fluoro-N1-(1-metilpiperidin-4-il)benzene-1,4-diamina (127 mg, 0,57 mmol, 1,2 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (100 mg, 0,47 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,14 mL, 1,8 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C por 12 h. La solución se enfrió después hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10:1, v/v) para proporcionar N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (23,0 mg, 10 % de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 497,2, encontrado 497,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,18 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 7,86-7,90 (m, 2 H), 7,75-7,78 (m, 1 H), 7,34-7,41 (m, 3 H), 6,30-6,47 (m, 5 H), 5,77 (d, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 3,02-3,07 (m, 1 H), 2,62-2,76 (m, 2 H), 2,29 (s, 1 H), 1,84-2,19 (m, 2 H), 1,29-1,33 (m, 2 H).

65

Ejemplo 143: Preparación de N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



5

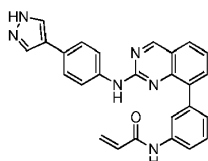
N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-1-yl)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-1-yl)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (78,6 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 433,2, encontrado 433,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 8,28(d, 1 H), 7,41-8,07 (m, 12 H), 6,20-6,51 (m, 3 H), 5,70 (dd, 1 H).

10

Ejemplo 144: Preparación de N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

15



20

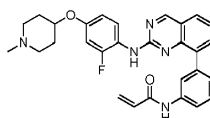
N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (28,9 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 433,2, encontrado 433,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,31 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 7,31-8,06 (m, 14 H), 6,28-6,51 (m, 2 H).

25

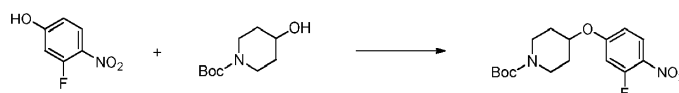
Ejemplo 145: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

30



35

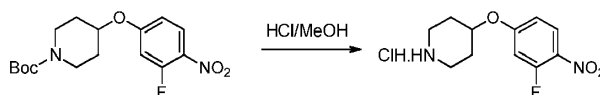
N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



40

A una suspensión de 3-fluoro-4-nitrofenol (1,57 g, 10 mmol, 1 eq.), terc-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (2,01 g, 10 mmol, 1 eq.) y PPh₃ (3,9 g, 15 mmol, 1,5 eq.) en THF (100 mL) se añadió DIAD (3,0 g, 15 mmol, 1,5 eq.) en forma de gotas a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (PE/EA=10/1) para proporcionar terc-butil 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piperidina-1-carboxilato (2,5 g, 67 %) como un aceite incoloro.

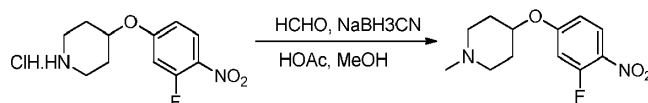
45



50

A una solución de HCl en MeOH (20 mL) se añadió terc-butil 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piperidina-1-carboxilato (2,5 g, 7,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después la solución se concentró para proporcionar hidrocloreto de 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piperidina (1,83 g, 91%) como un sólido blanco.

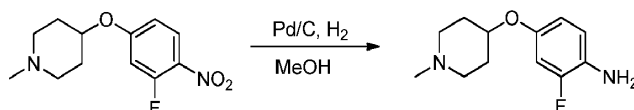
55



60

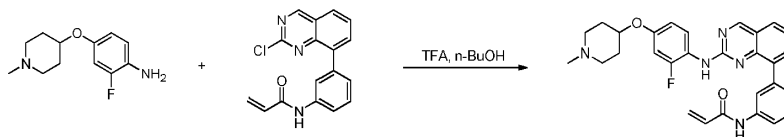
A una solución de hidrocloreto de 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)piperidina (500 mg, 1,8 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se añadió HOAc (0,2 mL) y HCHO (0,2 mL, 3,6 mmol, 2 eq.) seguido por NaBH₃CN (342 mg, 5,4 mmol, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Después Na₂CO₃ sat. (20 mL) se añadió, se extrajo con EA (3×20 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron para proporcionar 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metilpiperidina (450 mg, 98%) como un aceite rojo.

65



5 A una solución de 4-(3-fluoro-4-nitrofenoxi)-1-metilpiperidina (450 mg, 1,8 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C (25 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina (401 mg, 98%) como un aceite amarillo.

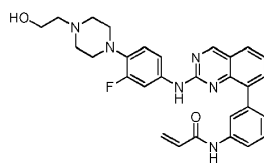
10



15 A una suspensión de 2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina (87 mg, 0,39 mmol, 1,2 eq) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (100 mg, 0,32 mmol) en n-BuOH (5 mL) se añadió TFA (0,4 mL, 1,6 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con Na₂CO₃ sat. (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (35,5 mg, 18%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 498,2, encontrado 498,2. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9,23 (s, 1 H), 8,32 (t, 1 H), 7,86–7,94 (m, 4 H), 7,42–7,50 (m, 3 H), 6,77–6,81 (m, 1 H), 6,38–6,55 (m, 3 H), 5,80–5,83 (m, 1 H), 4,41 (m, 1 H), 2,89–2,92 (m, 2 H), 2,65–2,66 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,01–2,07 (m, 2 H), 2,02–2,07 (m, 2 H).

25 Ejemplo 146: Preparación de N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

30

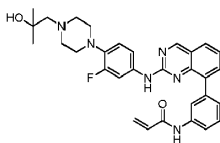


35 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

35 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (88 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 513,2, encontrado 513,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,26 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,77–7,95 (m, 4 H), 7,36–7,57 (m, 4 H), 6,79 (m, 1 H), 6,43–6,50 (m, 1 H), 6,22–6,27 (m, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 4,43–4,44 (m, 1 H), 3,53–3,56 (m, 2 H), 3,17–3,18 (m, 2 H), 2,89 (m, 4 H), 2,46–2,56 (m, 4 H).

45 Ejemplo 147: Preparación de N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

45

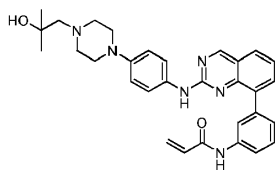


50 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

50 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (46,2 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 541,3, encontrado 541,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,24 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,72–7,95 (m, 4 H), 7,35–7,61 (m, 4 H), 6,78 (t, 1 H), 6,42–6,49 (m, 1 H), 5,71–5,75 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 2,87 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H), 2,25 (s, 2 H), 1,23 (s, 6 H).

60 Ejemplo 148: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

65



5

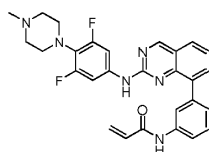
N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

10

N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (64,6 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-ili)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 523,3, encontrado 523,2, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,30 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,72-7,92 (m, 5 H), 7,30-7,50 (m, 3 H), 6,67 (d, 2 H), 6,23-6,52 (m, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 2,96 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H), 2,24 (s, 2 H), 1,11 (s, 6 H).

15

Ejemplo 149: Preparación de N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



20

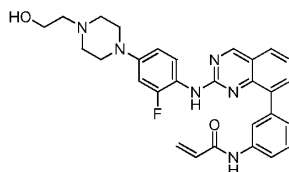
N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25

N-(3-(2-((3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (27,2 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-ili)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 501,2, encontrado 501,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,20 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 7,82-8,05 (m, 4 H), 7,37-7,60 (m, 5 H), 6,41-6,44 (m, 1 H), 6,23-6,24 (m, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 2,97 (m, 4 H), 2,38 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H).

30

Ejemplo 150: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

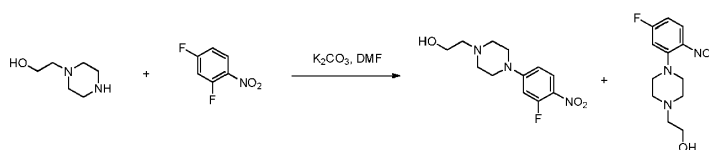


35

40

N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

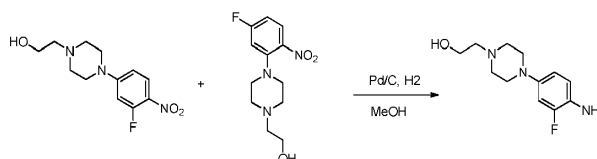
45



50

A una solución de 2-(piperazin-1-il)etanol (1,56 g, 12 mmol, 1,2 eq.) en DMF (20 mL) se añadió K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol, 2 eq.) seguido por 2,4-difluoro-1-nitrobenzoceno (1,59 g, 10 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (200 mL), se extrajo con EA (3×40 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se concentraron para proporcionar la mezcla de 2-(4-(3-fluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol y 2-(4-(5-fluoro-2-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol (2 g) la cual se usó sin purificación adicional.

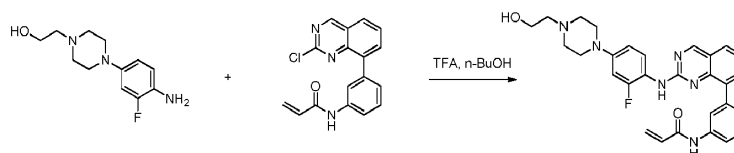
55



60

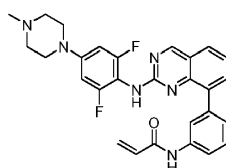
A una solución de la mezcla de 2-(4-(3-fluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol y 2-(4-(5-fluoro-2-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol (2 g en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (200 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (10-95% CH₃CN-H₂O) para proporcionar 2-(4-(4-amino-3-fluorofenil)piperazin-1-il)etanol (500mg, 25% for dos steps) como un sólido marrón.

65

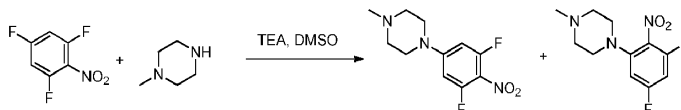


5
 10
 15
 A una suspensión de 2-(4-(4-amino-3-fluorofenil)piperazin-1-il)etanol (76 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) y N-(3-(2-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,2 mL, 1,6 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-(3-(2-(2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (54 mg, 33%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 513,2, encontrado 513,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,22 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 7,76–7,93 (m, 5 H), 7,36–7,45 (m, 3 H), 6,78 (d, 1 H), 6,46–6,52 (m, 2 H), 6,26–6,30 (m, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 4,44 (t, 1 H), 3,53–3,57 (m, 2 H), 3,06 (m, 4 H), 2,51–2,54 (m, 4 H), 2,44 (t, 2 H).

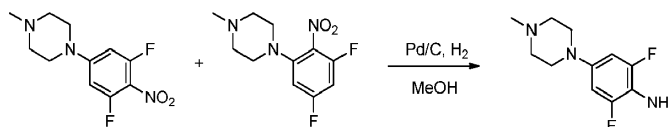
Ejemplo 151: Preparación de N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



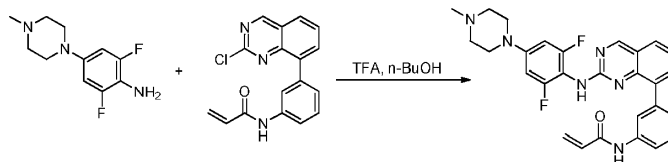
N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



20
 25
 30
 35
 A una solución de 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenzene (500 mg, 5 mmol, 1,1 eq.) en DMSO (20 mL) se añadió TEA (1,4 mL 10 mmol, 2 eq.) seguido por 1-metilpiperazina (885 mg, 5 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (200 mL), se extrajo con EA (3×50 mL) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar una mezcla de dos isómeros (2 g, 90 %) como un sólido marrón.



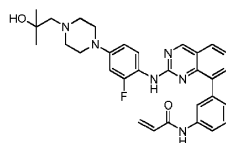
40
 45
 A una solución de una mezcla de dos isómeros (200 mg, 0,8 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (20 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (10–95% CH₃CN–H₂O) para proporcionar 2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (160 mg, 94%) como un aceite marrón.



50
 55
 60
 A una suspensión de 2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (73 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) y N-(3-(2-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (180 mg, 1,6 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar N-(3-(2-((2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (4,7 mg, 2%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 501,2, encontrado 501,2. ¹H NMR (CD₃Cl, 400 MHz) δ 9,11 (s, 1 H), 7,71–7,83 (m, 4 H), 7,30–7,46 (m, 4 H), 6,30–6,52 (m, 5 H), 5,78 (d, 1 H), 3,16–3,18 (m, 4 H), 2,53–2,56 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H).

Ejemplo 152: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

65

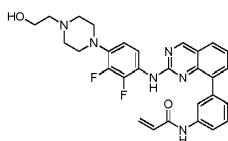


5

N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

10 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (16,4 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 541,3, encontrado 541,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,29 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 7,78-7,92 (m, 5 H), 7,38-7,45 (m, 3 H), 6,75 (dd, 1 H), 6,48-6,52 (m, 2 H), 6,30-6,38 (m, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,03-3,05 (m, 4 H), 2,63-2,65 (m, 4 H), 2,25 (s, 2 H).

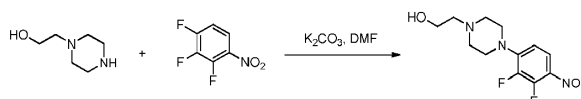
15 Ejemplo 153: Preparación de N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



20

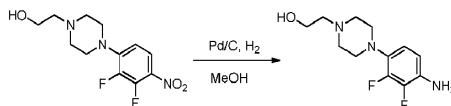
N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25



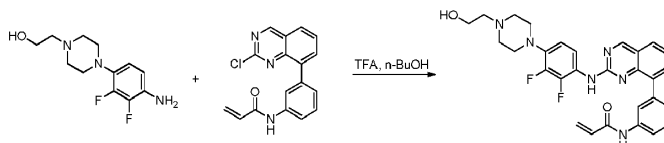
30 A una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzene (2,5 g, 14 mmol, 1,0 eq.) en DMF (20 mL) se añadió K₂CO₃ (3,8 g, 28 mmol, 2,0 eq.) seguido por 2-(piperazin-1-il)etanol (1,8 g, 14 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (200 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-(2,3-difluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol (2,7 g, 67,5%).

35



40 A una solución de 2-(4-(2,3-difluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol (2,7 g, 9,0 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (270 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(4-(4-amino-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)etanol (2,39 g, 99% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

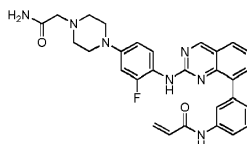
45



50 A una suspensión de 2-(4-(4-amino-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)etanol (83 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) y N-(3-(2-(2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (100 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (5 mL) se añadió TFA (68 mg, 0,64 mmol, 2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH/DCM=1/30, v:v) para proporcionar N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida como un sólido amarillo (16,3 mg, 9,5% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 531,2, encontrado 531,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,21 (s, 1 H), 7,19-8,01 (m, 10 H), 8,90 (s, 1 H), 6,41-6,49 (m, 3 H), 5,86 (m, 1 H), 3,98-4,01 (m, 3 H), 3,70-3,76 (m, 3 H), 3,40-3,49 (m, 2 H), 3,37-3,39 (m, 4 H), 3,18 (m, 2H).

60 Ejemplo 154: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

60

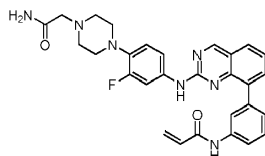


65

N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (152,7 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 526,2, encontrado 526,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,23 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,77-7,93 (m, 5 H), 7,15-7,45 (m, 5 H), 6,79 (dd, 1 H), 6,46-6,52 (m, 2 H), 6,25-6,30 (m, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 3,09-3,12 (m, 4H), 2,93(s, 2 H), 2,54-2,57 (m, 4 H).

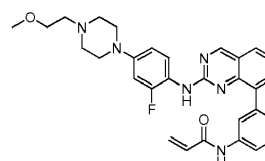
Ejemplo 155: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (30,8 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 526,2, encontrado 526,2. ¹H NMR (CD₃Cl, 400 MHz) δ 9,00 (s, 1 H), 7,72-7,83 (m, 5 H), 7,66 (s, 1 H), 7,42-7,45 (m, 3 H), 7,34 (t, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,72 (t, 1 H), 6,16-6,37 (m, 2 H), 5,61-5,67 (m, 2 H), 3,00(s, 2 H), 2,93-2,96 (m, 4 H), 2,62-2,64 (m, 4 H).

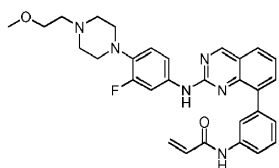
Ejemplo 156: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (60,1 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 528,2, encontrado 528,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,22 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 7,75-7,93 (m, 5 H), 7,36-7,45 (m, 3 H), 6,78 (dd, 1 H), 6,44-6,52 (m, 2 H), 6,25-6,30 (m, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 3,48 (t, 2H), 3,26(s, 3 H), 3,04-3,06 (m, 4 H), 2,50-2,53 (m, 6 H).

Ejemplo 157: Preparación de N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

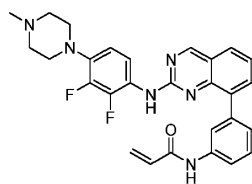


N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (92,8 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 527,2, encontrado 527,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,24 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 7,81-8,04 (m, 4 H), 7,38-7,54 (m, 3 H), 6,78 (t, 1 H), 6,26-6,50 (m, 2 H), 5,74 (d, 1 H), 4,08 (q, 1 H), 3,46 (t, 2H), 3,26(d, 2 H), 2,87 (m, 3 H), 2,50-2,53 (m, 8 H).

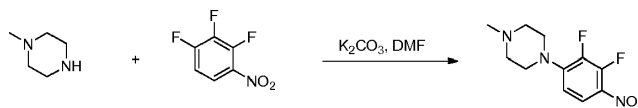
Ejemplo 158: Preparación de N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

5



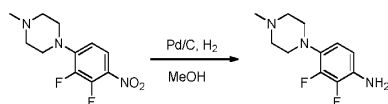
N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

10



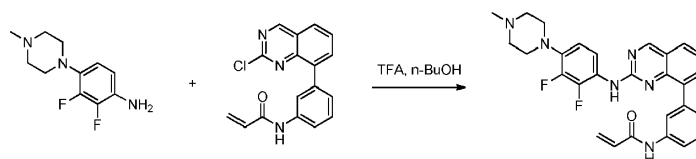
15 A una solución de 1-metilpiperazina (0,57 g, 5,7 mmol, 1 eq.) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (1,56 g, 11,3 mmol, 2 eq.) seguido por 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenceno (1 g, 5,7 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. La mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EA (3×40 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna (10–95% CH₃CN–H₂O) para proporcionar (1,3 g, 86%) como un sólido amarillo.

20



25 A una solución de 1-(2,3-difluoro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (1,3 g, 5,4 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (200 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (1,3 g, 100 %) como un sólido amarillo.

30

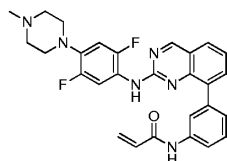


35 A una suspensión de 2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (154 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (114 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,3 mL, 2,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20

40 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó, se concentró y se purificó mediante una columna en gel de sílice (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (37 mg, 14%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 501,2, encontrado 501,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,24 (s, 1 H), 9,35–9,36 (m, 2 H), 7,32–7,96 (m, 8 H), 6,24–6,57 (m, 3 H), 5,78 (d, 1 H), 2,94–2,96 (m, 4 H), 2,46–2,47 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H).

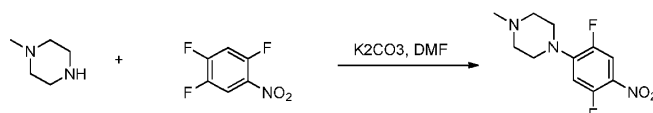
45 Ejemplo 159: Preparación de N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

50



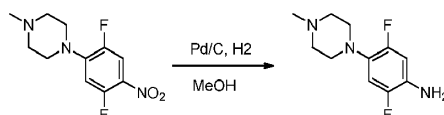
N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

55



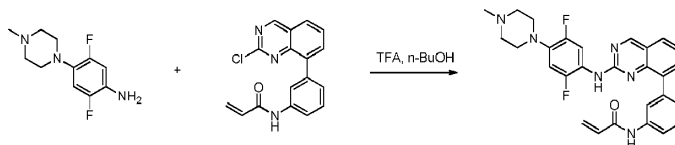
60 A una solución de 1-metilpiperazina (0,57 g, 5,7 mmol, 1 eq.) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (1,56 g, 11,3 mmol, 2 eq.) seguido por 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno (1 g, 5,7 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 hora. La mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EA (3×40 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna (10–95% CH₃CN–H₂O) para proporcionar 1-(2,5-difluoro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (1,4 g, 93%) como un sólido amarillo.

65



5 A una solución de 1-(2,5-difluoro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (1,4 g, 5,5 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (200 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (1,4 g, 100 %).

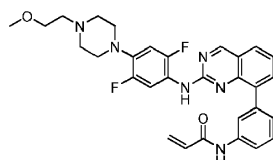
10



15 A una suspensión de 2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (154 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (114 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,3 mL, 2,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (42 mg, 16%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 501,2, encontrado 501,2, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,17 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 7,75-7,97 (m, 5 H), 7,39-7,51 (m, 3 H), 6,84-6,89 (m, 1 H), 6,19-6,49 (m, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 2,91-2,94 (m, 4 H), 2,45-2,49 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H).

25 Ejemplo 160: Preparación de N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25



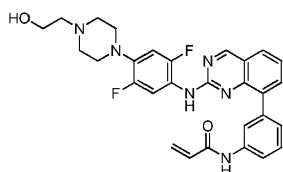
30

N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

35 N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (55mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 545,2, encontrado 545,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,13 (s, 1 H), 8,31-8,36 (m, 1 H), 7,74-7,82 (m, 4 H), 7,30-7,40 (m, 3 H), 6,77-6,82 (m, 3 H), 6,21-6,38 (m, 2 H), 5,64-5,66 (m, 1 H), 3,65-3,68 (m, 2 H), 3,54-3,56 (m, 2 H), 3,32-3,37 (m, 3 H), 3,17 (m, 6 H), 2,99-3,01 (m, 2 H).

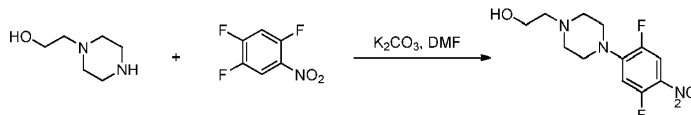
40 Ejemplo 161: Preparación de N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

45



50

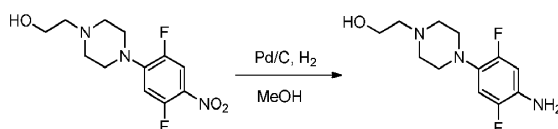
N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



55 A una solución de 2-(piperazin-1-il)etanol (0,73 g, 5,6 mmol, 1 eq.) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (1,56 g, 11,3 mmol, 2 eq.) seguido por 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno (1 g, 5,6 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C por 1 hora. La mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EA (3×40 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna (10-95% CH₃CN-H₂O) para proporcionar 2-(4-(2,5-difluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol (0,65 g, 41%) como un sólido amarillo.

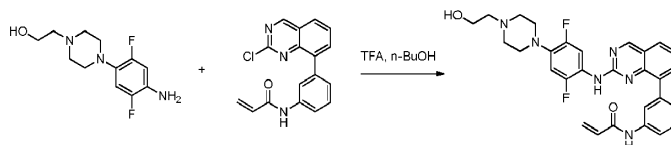
60

65



A una solución de 2-(4-(2,5-difluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)etanol (0,65 g, 2,3 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(4-(4-amino-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)etanol (0,58 g, 99%).

5



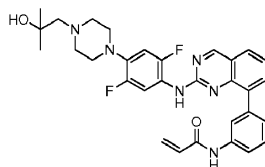
10

A una suspensión de 2-(4-(4-amino-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)etanol (270 mg, 0,88 mmol, 1 eq.) y N-(3-(2-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida (225 mg, 0,88 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (0,5 mL, 4,4 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (120 mg, 26%) como un sólido amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 531,2, encontrado 531,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,18 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 7,97–7,94 (m, 3 H), 7,83–7,74 (m, 2H), 7,50–7,39 (m, 3 H), 6,90–6,85 (m, 1 H), 6,48–6,41 (m, 1 H), 6,23 (dd, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 4,42 (t, 1 H), 3,55–3,50 (m, 2 H), 2,94–2,91 (m, 4 H), 2,55–2,54 (m, 4 H), 2,44 (t, 2 H).

15

Ejemplo 162: Preparación de N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

25



30

N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

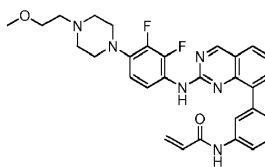
35

N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (42 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 559,2, encontrado 559,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,18 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,00–7,94 (m, 3 H), 7,83–7,74 (m, 2H), 7,50–7,39 (m, 3 H), 6,90–6,85 (m, 1 H), 6,47–6,41 (m, 1 H), 6,22 (dd, 1 H), 5,75–5,71 (m, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 2,92–2,91 (m, 4 H), 2,65–2,64 (m, 4 H), 2,24 (s, 2 H), 1,11 (s, 6 H).

40

Ejemplo 163: Preparación de N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

45



N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

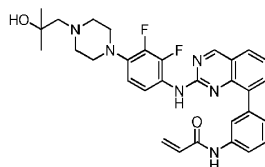
50

N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (55 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 545,2, encontrado 545,2. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,13 (s, 1 H), 8,09–8,04 (m, 1 H), 7,86–7,68 (m, 4 H), 7,40–7,27 (m, 3 H), 6,48–6,25 (m, 3 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,67 (t, 2 H), 3,58–3,55 (m, 2 H), 3,36–3,33 (m, 3 H), 3,25–3,20 (m, 7 H), 3,04–3,01 (m, 2 H).

55

Ejemplo 164: Preparación de N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

60

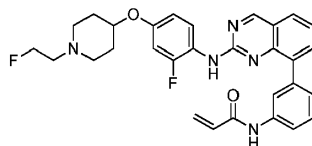


N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

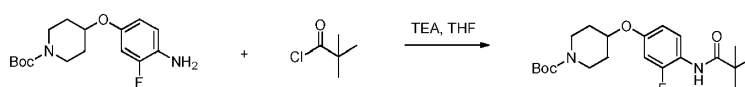
65

N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (33 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 559,2, encontrado 559,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,22 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 7,96-7,77 (m, 5 H), 7,49-7,34 (m, 3 H), 6,46-6,42 (m, 2 H), 6,29-6,28 (m, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 2,95-2,93 (m, 4 H), 2,67-2,66 (m, 4 H), 2,25 (s, 2 H), 1,12 (s, 6 H).

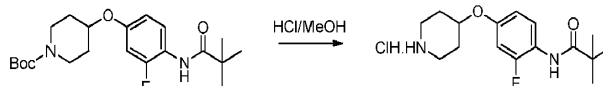
Ejemplo 165: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



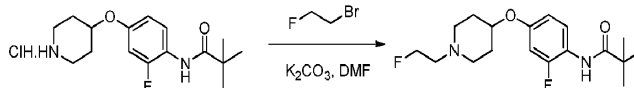
N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



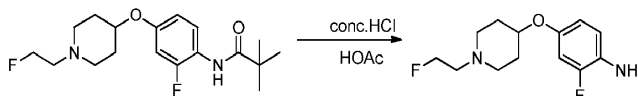
A una solución de terc-butil 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato (1,1 g, 3,6 mmol, 1 eq.) en THF (20 mL) enfrida a 0 °C se añadió TEA (1,1 g, 10,8 mmol, 3 eq.) seguido por cloruro de pivaloilo (0,6 mL, 4,3 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 min. La mezcla se diluyó con EA (20 mL), se lavó con salmuera (40 mL) y se concentró para proporcionar terc-butil 4-(3-fluoro-4-pivalamidofenoxi)piperidina-1-carboxilato (1,4 g, 100 %).



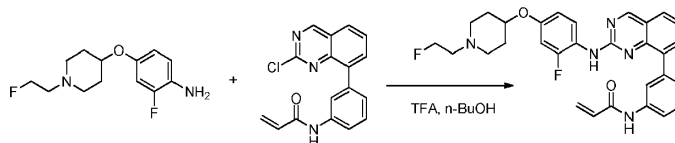
A una solución de HCl en MeOH (15 mL) se añadió terc-butil 4-(3-fluoro-4-pivalamidofenoxi)piperidina-1-carboxilato (1,4 g, 3,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después la solución se concentró para proporcionar hidrocloreto de N-(2-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pivalamida (1,2 g, 100 %).



A una solución de hidrocloreto de N-(2-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pivalamida (1,2 g, 3,6 mmol, 1 eq.) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (994 mg, 7,2 mmol, 2 eq.) seguido por 1-bromo-2-fluoretano (680 mg, 5,4 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C por 2h en un reactor de microondas. La mezcla se purificó mediante Prep-HPLC para proporcionar N-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pivalamida (430 mg, 35%).



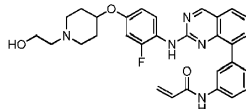
A una solución de N-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pivalamida (430 mg, 1,3 mmol) en HOAc (8 mL) se añadió HCl conc. (4 mL) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C por 12 h. La mezcla se enfrió y se vertió en agua helada (100 mL), se basificó con solución de Na₂CO₃ to PH=10, se extrajo con EA y la fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar 2-fluoro-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)anilina (180 mg, 56%).



A una suspensión de 2-fluoro-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)anilina (150 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq) y N-(3-(2-(2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (154 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en n-BuOH (10 mL) se añadió TFA (285 mg, 2,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución de Na₂CO₃ (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (DCM/MeOH=10/1) y Prep-HPLC para proporcionar N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (45,8 mg, 17,3%). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 530,2, encontrado 530,2, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,24 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,41-8,45 (m, 1 H), 7,76-8,09 (m, 5 H), 7,37-

7,52 (m, 3 H), 7,04 (dd, 1 H), 6,23–6,50 (m, 3 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,44–4,58 (m, 3 H), 2,52–2,66 (m, 5 H), 2,39 (m, 2 H), 1,90–1,95 (m, 2 H), 1,71–1,76 (m, 2 H).

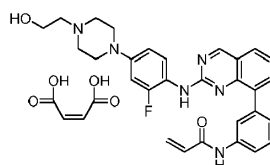
Ejemplo 166: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



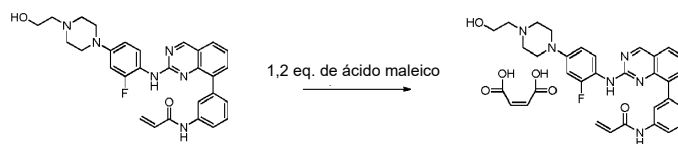
N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (32,3 mg) se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-etil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 528,2, encontrado 528,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,22 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 7,73–7,93 (m, 5 H), 7,36–7,45 (m, 3 H), 6,87 (d, 1 H), 6,44–6,56 (m, 2 H), 6,24–6,29 (m, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 3,52–3,56 (m, 2 H), 2,75–2,81 (m, 2 H), 1,91–1,97 (m, 2 H), 1,65–1,71 (m, 2 H).

Ejemplo 167: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato

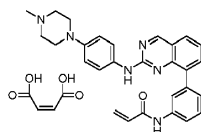


N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato



3,8 mL de EtOH/H₂O de reflujo (20/1) se añadió lentamente a 100 mg de N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida y 1,2 eq de ácido maléico hasta que todo el sólido se disolvió, la mezcla se enfrió lentamente y reposó durante la noche, el precipitado se recogió por filtración para dar N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato (86,7 mg). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 513,2, encontrado 513,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,23 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 7,93–7,79 (m, 5 H), 7,46–7,38 (m, 3H), 6,92–6,87 (m, 1 H), 6,58–6,47 (m, 2 H), 6,34 (dd, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,33 (s, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 3,76–3,44 (m, 2 H), 3,46–3,11 (m, 12 H), 1,05 (t, 3 H).

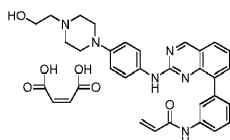
Ejemplo 168: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato



N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato

N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 465,2, encontrado 465,2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,27 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 7,92–7,90 (m, 3 H), 7,83–7,77 (m, 3H), 7,50–7,36 (m, 3 H), 6,76 (d, 2 H), 6,51–6,44 (m, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,31–3,19 (m, 8 H), 2,83 (s, 3 H).

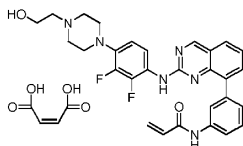
Ejemplo 169: Preparación de N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato



N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato

N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 495,2, encontrado 495,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,31 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,91-7,71 (m, 5H), 7,49-7,33 (m, 3 H), 6,69 (d, 2 H), 6,46-6,43 (m, 1 H), 6,29-6,28 (m, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 3,53 (t, 2 H), 3,33 (t, 2 H), 2,98-2,95 (m, 4 H), 2,53-2,40 (m, 4 H).

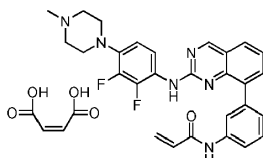
Ejemplo 170: Preparación de N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato



N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 531,2, encontrado 531,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,22 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,84-7,81 (m, 3H), 7,69 (t, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,41-7,37 (m, 2 H), 6,65 (t, 1 H), 6,50-6,44 (m, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,02 (d, 2 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,75-3,72 (m, 2 H), 3,44-3,06 (m, 12 H).

Ejemplo 171: Preparación de N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato

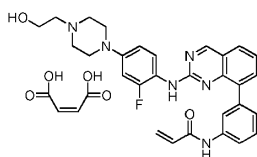


RX-2013-0522-162-03

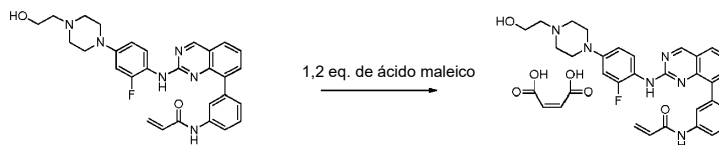
N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato

N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 501,2, encontrado 501,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,28 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,81-7,95 (m, 3H), 7,71 (t, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,41-7,37 (m, 2 H), 6,65 (t, 1 H), 6,50-6,44 (m, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,02 (s, 1,4 H), 5,77 (dd, 1 H), 2,86 (s, 3 H).

Ejemplo 172: Preparación de N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato



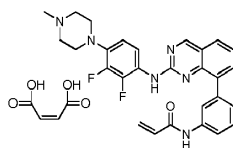
N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



4,6 mL de iPrOH/H₂O de reflujo (20/1) se añadió lentamente a 100mg de N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida y 1,2 eq de ácido maléico hasta que todo el sólido se disolvió, la mezcla se enfrió lentamente y reposó durante la noche, el precipitado se recogió por filtración para dar N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato (72mg).

LRMS (M+H⁺) m/z calculado 513,2, encontrado 513,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,23 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 7,93-7,79 (m, 5 H), 7,46-7,38 (m, 3H), 6,92-6,87 (m, 1 H), 6,58-6,47 (m, 2 H), 6,27 (dd, 1 H), 6,03 (s, 2 H), 5,80-5,76 (m, 1 H), 5,33 (s, 1 H), 3,76-3,75 (m, 2 H), 3,42-3,08 (m, 11 H).

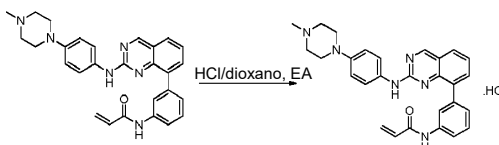
Ejemplo 173: Preparación de N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato



N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato

N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato se preparó como se describió para N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida maleato. LRMS (M+H⁺) m/z calculado 501,2, encontrado 501,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,28 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,81-7,95 (m, 3H), 7,71 (t, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,41-7,37 (m, 2 H), 6,65 (t, 1 H), 6,50-6,44 (m, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,02 (s, 1,2 H), 5,77 (dd, 1 H), 2,86 (s, 3 H).

Ejemplo 174: Preparación de hidrocloreto de N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida



A una suspensión de N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida (80 mg, 0,17 mol) en EA(10 mL) se añadió una solución de HCl en dioxano (3M, 1 mL) en forma de gotas a 0 °C lo cual resultó en la formación del precipitado gradualmente. El precipitado se filtró 30 min más tarde para proporcionar hidrocloreto de N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida como un sólido marrón (56mg, 65% de rendimiento). LRMS (M+H⁺) m/z calculado 465,2, encontrado 465,2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,8 (br, 1 H), 10,5 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 9,31(s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,77-7,93 (m, 5 H), 7,42-7,51 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 6,77 (d, 2 H), 6,50-6,55 (m, 1 H), 6,23-6,30 (m, 1 H), 5,76-5,79 (m, 1 H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2 H), 2,98-3,15 (m, 4 H), 2,81(d, 3 H).

Ejemplo 175: Actividad inhibitoria contra EGFR, EGFR mutantes y varias otras quinasas.

Las actividades inhibitorias de los compuestos contra BTK, EGFR y EGFR mutantes (EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M), FGFR1, FGFR2, JAK2, JAK3 y KDR se midieron por Invitrogen usando el método Z'-LYTE® como se describe brevemente a continuación.

Los compuestos de prueba se tamizaron en DMSO al 1% (final) en el pocillo. Para titulaciones de 10 puntos, se realizan diluciones en serie de 3 veces a partir de la concentración inicial. Todas las soluciones de ATP se diluyen a una concentración de trabajo 4X en tampón de quinasas (50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA). Las mezclas de péptidos/quinasas se diluyen a una concentración de trabajo 2X en los tampones de quinasas apropiados como se describe a continuación.

(i) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de EGFR (ErbB1):

La mezcla 2X de EGFR (ErbB1) / Tyr 04 se prepara en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT. La reacción final de la quinasas de 10 µL consiste en 1,1 – 5,25 ng EGFR (ErbB1) y 2 µM Tyr 04 en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT. Después de la incubación de la reacción de quinasas 1 hora, se añaden 5 µL de una dilución 1:64 del reactivo de desarrollo B.

(ii) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de EGFR (ErbB1) L858R:

La mezcla 2X de EGFR (ErbB1) L858R / Tyr 04 se prepara en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT. La reacción final de la quinasas de 10 µL consiste en 0,2 – 1,68 ng EGFR (ErbB1) L858R y 2 µM Tyr 04 en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT. Después de la incubación de la reacción de quinasas 1 hora, se añaden 5 µL de una dilución 1:64 del reactivo de desarrollo B.

(iii) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de EGFR (ErbB1) T790M:

La mezcla 2X de EGFR (ErbB1) T790M / Tyr 04 se prepara en 50 mM HEPES pH 6,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02 % NaN₃, La reacción final de la quinasas de 10 µL consiste en 3,9 – 30,2 ng EGFR (ErbB1) T790M

y 2 μM Tyr 04 en 50 mM HEPES pH 7,0, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 0,01 % NaN_3 , Después de la incubación de la reacción de quinasa 1 hora, se añaden 5 μL de una dilución 1:64 del reactivo de desarrollo B.

(iv) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de EGFR (ErbB1) T790M L858R:

La mezcla 2X de EGFR (ErbB1) T790M L858R / Tyr 04 se prepara en 50 mM HEPES pH 6,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 0,02 % NaN_3 . La reacción final de la quinasa de 10 μL consiste en 0,38 – 4,22 ng EGFR (ErbB1) T790M L858R y 2 μM Tyr 04 en 50 mM HEPES pH 7,0, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 0,01 % NaN_3 . Después de la incubación de la reacción de quinasa 1 hora, se añaden 5 μL de una dilución 1:64 del reactivo de desarrollo B.

(v) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de BTK:

La mezcla 2X de BTK / Tyr 01 se prepara en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA. La reacción final de la quinasa de 10 μL consiste en 1,04 – 10,4 ng BTK y 2 μM Tyr 01 en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA. Después de la incubación de la reacción de quinasa 1 hora, se añaden 5 μL de una dilución 1:256 del reactivo de desarrollo B.

(v) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de FGFR1:

La mezcla 2X de FGFR1 / Tyr 04 se prepara en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 4 mM MnCl_2 , 1 mM EGTA, 2 mM DTT. La reacción final de la quinasa de 10 μL consiste en 0,41 – 3,5 ng FGFR1 y 2 μM Tyr 04 en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 2 mM MnCl_2 , 1 mM EGTA, 1 mM DTT. Después de la incubación de la reacción de quinasa 1 hora, se añaden 5 μL de una dilución 1:64 del reactivo de desarrollo B.

(v) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de FGFR2:

La mezcla 2X de FGFR2 / Tyr 04 se prepara en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 4 mM MnCl_2 , 1 mM EGTA, 2 mM DTT. La reacción final de la quinasa de 10 μL consiste en 0,19 – 2,36 ng FGFR2 y 2 μM Tyr 04 en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 2 mM MnCl_2 , 1 mM EGTA, 1 mM DTT. Después de la incubación de la reacción de quinasa 1 hora, se añaden 5 μL de una dilución 1:64 del reactivo de desarrollo B.

(v) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de JAK2:

La mezcla 2X de JAK2 / Tyr 06 se prepara en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA. La reacción final de la quinasa de 10 μL consiste en 0,06 – 0,81 ng JAK2 y 2 μM Tyr 06 en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA. Después de la incubación de la reacción de quinasa 1 hora, se añaden 5 μL de una dilución 1:64 del reactivo de desarrollo A.

(v) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de JAK3:

La mezcla 2X de JAK3 / Tyr 06 se prepara en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA. La reacción final de la quinasa de 10 μL consiste en 0,29 – 1,34 ng JAK3 y 2 μM Tyr 06 en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA. Después de la incubación de la reacción de quinasa 1 hora, se añaden 5 μL de una dilución 1:64 del reactivo de desarrollo A.

(v) Mezclas de péptidos/quinasas para la medición de KDR (VEGFR2):

La mezcla 2X de KDR (VEGFR2) / Tyr 01 se prepara en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA. La reacción final de la quinasa de 10 μL consiste en 0,5 – 11,7 ng KDR (VEGFR2) y 2 μM Tyr 01 en 50 mM HEPES pH 7,5, 0,01 % BRIJ-35, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA. Después de la incubación de la reacción de quinasa 1 hora, se añaden 5 μL de una dilución 1:256 del reactivo de desarrollo B.

La reacción comienza con 30 segundos de agitación de la mezcla que consiste en 2,5 μL 4X del compuesto de prueba, 5 μL de la mezcla de reacción de quinasa 2X y 2,5 μL solución ATP 4X en placa de 384 pocillos negra, NBS de bajo volumen, Corning con código de barras (Corning Cat. #3676). Después la mezcla se incuba por 60 minutos a temperatura ambiente para la reacción de la quinasa, seguido por la adición de 5 μL de una dilución 1:1024 del reactivo de desarrollo A y se sacude la placa 30 segundos. La mezcla se incuba después por otros 60 minutos a temperatura ambiente para la reacción de desarrollo. Finalmente la fluorescencia es leída por el lector de placas.

La Tabla 2 muestra el % de inhibición contra EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M y EGFR L858R/T790M a 0,0137, 0,041 o 1 μM de varios compuestos de la descripción usando el método Z'-LYTE®. La escala utilizada en la Tabla 2 es como sigue: ++ más de 50 % de inhibición y + menos de 50 % de inhibición.

Tabla 2. Actividad biológica de los compuestos ilustrativos contra BTK, EGFR y EGFR L858R/T790M

ES 2 729 381 T3

	EGFR (Compuesto a 0.041 µM)	EGFR (Compuesto a 1 µM)	EGFR L858R (Compuesto a 1 µM)	EGFR T790M (Compuesto a 1 µM)	EGFR L858R/T790M (Compuesto a 0.0137 µM)	EGFR L858R/T790M (Compuesto a 1 µM)
5	C001	++	++	++	+	++
	C002	+	+	++		++
10	C003	++	++	++	++	++
	C004	+	+	+		++
	C005	++	++	+		+
15	C007	+	+	+		+
	C008	+	+	+		+
	C009	+	+	+		+
	C010	+	+	+		+
20	C011	+	+	+		+
	C012	+	+	++		++
	C020					++
25	C021	++			++	
	C022					++
	C023	+				+
30	C024					++
	C025					++
	C026					++
35	C027					++
	C028					++
	C029	++				++
40	C030	++				++
	C031	++				++
	C032	++			+	++
	C033	++				++
45	C034	++	++			++
	C037	++				
	C040	++			++	
50	C041	++			++	
	C042	++			+	
	C043	++			++	
55	C044	++			++	
	C045	++			++	
	C046	++			++	
60	C047	++			++	
	C048	++			++	
	C049	++			++	
65	C050	+			++	

ES 2 729 381 T3

	C051	+				++	
	C052	+				++	
5	C053	+	++			++	++
	C054	++				++	
	C055	+				++	
10	C056	+				+	
	C057	++				++	
	C058	+				++	
15	C059	++				++	
	C060	+				++	
	C061	+				++	
20	C062	++				++	
	C063	++				++	
	C064	+				+	
25	C065	+				+	
	C066	+				+	
	C067	++				++	
	C068	++				++	
30	C069	++				++	
	C070	+				+	
	C071	+				+	
35	C072	+				++	
	C073	+				++	
	C074	+				++	
40	C075	++				++	
	C076	+				+	
	C077	+				++	
45	C078	++				++	
	C079	+				++	
	C080	++				++	
50	C081	+				++	
	C082	+				++	
	C083	+				++	
55	C084	+				++	
	C085	+				++	
	C086	+				++	
60	C087	++				++	
	C088	++				++	
	C089	+				+	
	C090	+				++	
65	C091	+				+	

ES 2 729 381 T3

	C092	+				+	
	C093	+				++	
5	C094	+				+	
	C095	+				+	
	C096	+				+	
10	C097	+				+	
	C098	+				+	
	C099	++				++	
15	C100	+				+	
	C101	+				++	
	C102	+				+	
20	C103	+				++	
	C104	+				+	
	C105	+				++	
25	C109	+				++	
	C110	+				++	
	C111	+				+	
30	C112	+				+	
	C113	+				+	
	C114	+				+	
	C115	+				+	
35	C116	+				+	
	C117	+				+	
	C118	++				++	
40	C119	+				+	
	C120	+				+	
	C121	+				++	
45	C122	+				+	
	C123	++				++	
	C124	+				+	
50	C125	+				+	
	C126	++				++	
	C127	++				++	
55	C128	+				+	
	C129	++				++	
	C130	+				+	
60	C131	+				+	
	C132	+				+	
	C133	+				+	
	C134	+				+	
65	C135	+				+	

5	C136	+				++	
	C137	++				++	
	C138	++				++	
	C139	++				++	
	C140	++				++	
10	C141	++				++	
	C142						
	C143	+				++	
15	C144	++				++	
	C145	+				++	
	C146	+				++	
20	C147	+				++	
	C148	+				+	
	C149	+				+	
25	C150	+				+	
	C151	+				++	
	C152	+				++	
30	C153	+				+	
	C154	+				+	
	C155	+				++	
	C157					+	
35	C158					+	
	C159					+	
	C160					+	
40	C161					+	
	C164	+				+	

45 La Tabla 3 muestra el % de inhibición contra BTK, JAK2 y FGFR1 a 0,041 μ M de varios compuestos de la descripción usando el método Z'-LYTE®. La escala utilizada en la Tabla 3 es como sigue: ++ más de 50 % de inhibición y + menos de 50 % de inhibición.

Tabla 3. Actividad biológica de los compuestos ilustrativos contra BTK, JAK2 y FGFR1

Compuesto núm.	BTK	JAK2	FGFR1	
50	C001	++	++	++
	C004	+	++	
55	C005	++	+	
	C008	+	++	+
	C009	+	++	
60	C012	++	+	
	C020			++
	C021	++	++	++
	C022	++	++	++
65	C023	+	+	+

ES 2 729 381 T3

	C025			++
5	C026	+	++	++
	C027			++
	C031			++
	C032	++	++	
10	C033	++	+	
	C036			+
	C040	++	+	
15	C044			+
	C051			+
	C053	++	++	++
20	C054	++	++	
	C055	+	+	
	C059			++
25	C075			++
	C109	++		
	C110	++		
30	C111	++		
	C112	++		
	C113	++		
	C114	++		
35	C115	++		
	C116	++		
	C117	++		
40	C118	++		
	C119	++		
	C120	++		
45	C121	++		
	C122	++		
	C123	++		
50	C124	++		
	C125	++		
	C126	++		

55 Para determinar la IC₅₀ de un compuesto contra EGFR, EGFR mutante y otras quinasas, una serie de concentraciones del compuesto se probó para la inhibición. La IC₅₀ se calculó mediante el trazado de la concentración del compuesto contra el porcentaje de inhibición en los pocillos tratados con GraphPad Prism 5. La Tabla 4 muestra los valores de IC₅₀ de varios compuestos de la descripción contra EGFR, EGFR L858R/T790M y varias otras quinasas. La escala utilizada en la Tabla 4 es como sigue: +++ menos de 100 nM, ++100–500 nM y + mayor que 500 nM.

60 Tabla 4. La IC₅₀ de varios compuestos ilustrativos contra EGFR, EGFR L858R/T790M, BTK, FGFR1, FGFR2, KDR y JAK3

Comp. núm.	EGFR	EGFR L858R/T790M	BTK	FGFR1	FGFR2	KDR	JAK3
65 C001		+++					

ES 2 729 381 T3

	C003		+++					
	C021	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5	C032	++	+++					
	C034	+++	+++					
	C040	+++	+++					
10	C041	+++	+++	+++	+++		+++	+++
	C044	+++	+++	+++	++		++	+++
	C045		+++					
	C048	+++	+++					
15	C049		+++					
	C054		+++					
	C057		+++					
20	C059	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
	C061		+++					
	C063		+++					
25	C067		+++					
	C068		+++					
	C072		+++					
30	C074		+++					
	C075		+++					
	C077		+++					
35	C078		+++					
	C079	++	+++	+++				
	C080		+++					
40	C081		+++					
	C085	++	+++	+++				
	C087		+++					
	C088		+++					
45	C099	+++	+++	+++				
	C103		+++					
50	C105	+++	+++	+++				
	C106	+	+++	+++				
	C107	+	+++	+++				
	C108	++	+++	+++				
55	C109		+++					
	C110		+++					
	C118		+++					
60	C121		+++					
	C123		+++					
	C126		+++					
65	C127		+++					

5	C129		+++					
	C137		+++					
	C138		+++					
	C139		+++					
	C140		+++					
10	C141		+++					
	C145		+++					
	C147	+++	+++	+++	++	++	++	
15	C151	+++	+++	+++	++	++	++	
	C156	+++	+++					

Ejemplo 176: Inhibición del crecimiento de células cancerígenas por compuestos mediante el ensayo MTT

20 Inhibición del crecimiento celular por los compuestos se midió usando el ensayo MTT (Mosmann, T., Journal of
 25 Immunological Methods, 1983, 65, 55–63). Las líneas de células tumorales se adquirieron de ATCC (Colección
 Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA). Todas las líneas celulares se mantuvieron en RPMI 1640 (Hyclone)
 suplementado con 10 % de suero bovino fetal (FBS, Hyclone), glutamina (2 mM, Hyclone) y antibióticos (penicilina 100
 30 U/mL y estreptomycin 50 µg/mL) a 37 °C en una atmósfera humidificada de 5 % CO₂ en aire. Taxol (como un control
 positivo, Sigma) y los compuestos se disolvieron en DMSO (Sigma) y la concentración final de DMSO en el medio fue
 1 %. Las células tumorales se colocaron en placas de 96 pocillos a densidades de aproximadamente 4000
 células/pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejó adherir/crecer por 24 h. Después se trataron con diversas
 35 concentraciones de fármaco durante 72 h. Bromuro de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5- difeniltetrazolio (MTT, Sigma)
 se usó para determinar el número de células viables en el momento de la adición del compuesto y el número de células
 restantes después de 72 h de exposición del compuesto. El número de células restantes después de 72 h se comparó
 con el número de células viables en el momento de la adición del compuesto al medir la absorbancia a 570 nm, lo que
 permite el cálculo de la inhibición del crecimiento.

35 Todas las concentraciones de los compuestos se analizaron por triplicado y los controles se promediaron en 4 pocillos.
 La IC₅₀ se calculó mediante el trazado de la concentración del compuesto contra el porcentaje de inhibición en los
 pocillos tratados con GraphPad Prism 5. Los datos para compuestos representativos se muestran a continuación.

40 Las Tablas 5 muestran los valores de IC₅₀ de varios compuestos de la descripción en células A431, HCT827, H3255,
 H1299 y H1975. Las células H1299 tienen una mutación en NRAS, las células HCC827 tienen una eliminación del
 exón 19 (del E746–A750), las células H3255 tienen la mutación L858R y las células H1975 tienen doble mutaciones
 EGFR (L858R/T790M). La escala utilizada en la Tablas 5 es como sigue: +++ menos de 100 nM; ++ entre 100 nM y
 500 nM; y + mayor que 500 nM.

45 Tabla 5. IC₅₀ de varios compuestos ilustrativos en células A549, A431, H1299, HCC827, H3255 y H1975

Compuesto núm.	A431	HCC827	H3255	H1299	H1975
50 C001	+	+++	+	+	++
C002	+	++	+		
C003	+	+++	+	+	++
C004		+			+
55 C005		++			+
C007		+			+
C008		+			+
60 C009		+			+
C010		+			+
C011	+	+			+
65 C012	+	+++			++

ES 2 729 381 T3

	C020		+			+
	C021	++	+++	++	++	+++
5	C022		+++			+
	C023		+			+
	C024		+			+
10	C025		+			+
	C026		+			+
	C027		++			+
15	C028		+			+
	C029	++	+++	+		++
	C030		++			++
20	C031		+			+
	C032	++	+++		+	++
	C033		+++		+	++
25	C034	+	+++		+	+++
	C035	+	+++		+	+++
	C036		+++		+	+
30	C037	+++	+++			+++
	C038		+++			+++
	C039		+++		+	++
	C040	++	+++		++	+++
35	C041	+	+++	+	+	++
	C042					+
	C043	+				++
40	C044	+		+	+	+++
	C045	++				+++
	C046	+			+	+++
45	C047	+				++
	C048	+				+++
	C049	+				++
50	C050					+
	C051	+				++
	C052					++
55	C053	++				+++
	C054	+				++
	C055	++				++
	C056	+				++
60	C057	++				++
	C058	+				+++
	C059	++	+++	++	+	+++
65	C060	+				++

ES 2 729 381 T3

	C061	+				+++
	C062					++
5	C063	+				+++
	C064					+
	C065					++
10	C066					+
	C067					+++
	C068	+				++
15	C069	+++				+++
	C070					+
	C071					+
20	C072	++				++
	C073					++
	C074	++				++
25	C075	++				+++
	C076					+
	C077					+++
30	C078	+				+++
	C079	++		++		+++
	C080	++				+++
35	C081					++
	C082					++
	C083					++
	C084					++
40	C085	++		+	+	+++
	C086					++
	C087	++				++
45	C088	+		+	+	+++
	C089					++
	C090					++
50	C091	+				++
	C092					++
	C093					++
	C094					++
55	C095					++
	C096					+++
	C097					++
60	C098					+++
	C099	++		+	+	+++
	C100					+
65	C101					+++

ES 2 729 381 T3

	C102				+++
	C103	+++		++	+++
5	C104				+
	C105	++	+++	+++	+++
	C106	+++		++	+++
10	C107	+++		++	+++
	C108	+			+++
	C109	++			+++
15	C110	+++			+++
	C111				+++
	C112				+++
20	C113				+++
	C114				+++
	C115				++
25	C116				++
	C117				++
	C118	+++		++	+++
30	C119				+++
	C120				+++
	C121	++			+++
	C122				+++
35	C123	+++			+++
	C124				+++
	C125				+++
40	C126	+++			+++
	C127	+++		++	+++
	C128				+++
45	C129	+++			+++
	C130				+++
	C131				+++
50	C132				++
	C133				++
	C134				+++
	C135				+++
55	C136	+++			+++
	C137	++		+	+++
	C138	++			+++
60	C139	+++		++	+++
	C140	+		+	+++
	C141	++	+++	++	+++
65	C142				+++

5	C143					+++
	C144					+++
	C145	++	+++	+		+++
	C146					+++
	C147	++	+++	+		+++
10	C148					+++
	C149					+++
	C150					+++
15	C151	++	+++	+		+++
	C152	++		++		+++
	C153					+++
	C154					++
20	C155					+++
	C156	++	+++	+		+++
	C157					+
25	C158					++
	C159					+
	C160					++
30	C161			+		++
	C162			+		++
	C163					++
35	C164					++

Ejemplo 177: Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto

Las células H1975 se implantaron en ratones hembra BALB/c desnudos y crecieron como xenoinjertos tumorales. Cuando los tumores alcanzaron 120 – 200 mm³, los ratones se asignaron a grupos de tratamiento y control mediante el diseño de bloques aleatorios en función del volumen de sus tumores. Cada grupo contenía 6 ratones portadores de tumores. Los tumores se midieron dos veces por semana en dos dimensiones usando un calibrador y el volumen del tumor se calculó a partir de mediciones bidimensionales usando la ecuación $V = 0,5 \times a \times b^2$ donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. El volumen relativo del tumor (RTV) se definió como TV_t/TV_i , la relación del volumen en un día determinado (TV_t) y el volumen al inicio del tratamiento (TV_i). La velocidad de crecimiento relativo del tumor (T/C) se definió como RTV_T/RTV_C , la relación del volumen relativo del tumor del grupo de tratamiento (RTV_T) y volumen relativo del tumor del grupo control (RTV_C) en un día dado. La inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de tumor H1975 por algunos compuestos se muestra a continuación en la Tabla 6 y Tabla 7.

Tabla 6. Actividad in vivo de los compuestos ilustrativos en el modelo de tumor H1975

Compuesto núm.	Dosis (mg/kg)	Ruta	Programa	Pretratamiento volumen del tumor (mm ³)	Postratamiento volumen del tumor (mm ³)	T/C (%)	
55	Vehículo	–	Oral	QD x 14	152,8	2110,2	–
	C021	60	Oral	QD x 14	152,5	633,5	30,5
60	C041	30	Inyección intraperitoneal	QD x 14	151,7	1021,2	48,7
	C059	60	Oral	QD x 14	151,6	746,4	35,3
	C103	30	Inyección intraperitoneal	QD x 14	150,9	748,7	35,8
65	C107	30	Inyección intraperitoneal	QD x 14	150,6	1341,7	63,6

Tabla 7. Actividad in vivo de los compuestos más ilustrativos en el modelo de tumor H1975

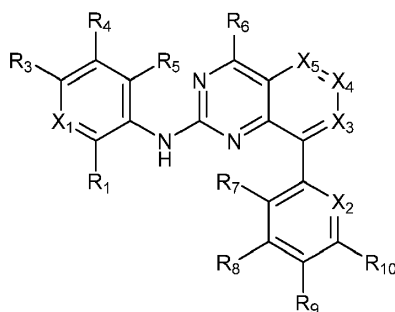
5

10

Compuesto número	Dosis (mg/kg)	Ruta	Programa	Pretratamiento volumen del tumor (mm ³)	Postratamiento volumen del tumor (mm ³)	T/C (%)
Vehículo	–	Oral	QD x 14	227	1613	–
C147	60	Oral	QD x 14	240	898	55,7
C151	60	Oral	QD x 14	229	462	28,6
C156	60	Oral	QD x 14	232	594	36,8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula la:



Fórmula la

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X₁ es C-R₂ o N;

X₂ es C-R₁₁ o N;

X₃ es C-R₁₂ o N;

X₄ es C-R₁₃ o N;

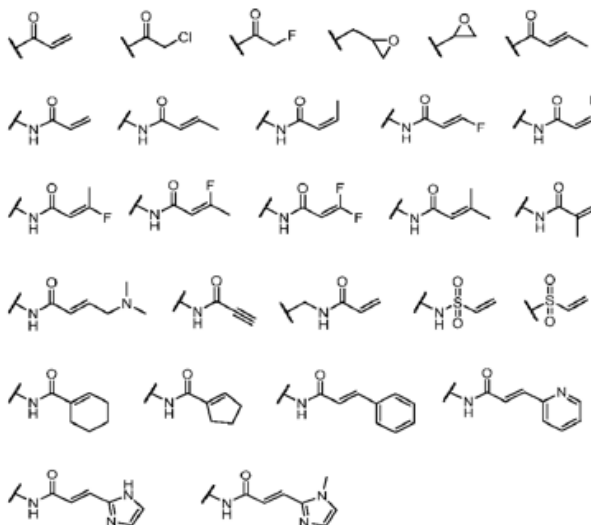
X₅ es C-R₁₄ o N;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcocarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfinilo opcionalmente sustituido o carbamimidoilo opcionalmente sustituido;

R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcocarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfinilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido o E;

en donde al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es E; y

en donde E es un grupo electrofílico seleccionado del grupo que consiste en:



2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde:

(i) R₁ es hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, -CONH₂, alcoxi opcionalmente sustituido o opcionalmente sustituido cicloalquilo; o

- (ii) R₁ es hidrógeno, ciano, flúor, cloro, hidroxilo, hidroximetilo, -CONH₂ o metoxi; o
 (iii) R₂, R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido o aminocarbonilo opcionalmente sustituido; o
 (iv) R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; o
 (v) R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidínilo opcionalmente sustituido o amino sustituido; o
 (vi) R₂ y R₃ son hidrógeno y R₄ es heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o amino opcionalmente sustituido; o
 (vii) R₂ y R₃ son hidrógeno y R₄ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidínilo opcionalmente sustituido o amino sustituido.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 2, en donde:

- (i) R₅ es hidrógeno, halo, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido o alquilo opcionalmente sustituido; o
 (ii) R₅ es hidrógeno; o
 (iii) R₆ es hidrógeno o amino opcionalmente sustituido; o
 (iv) R₆ es hidrógeno o amino.

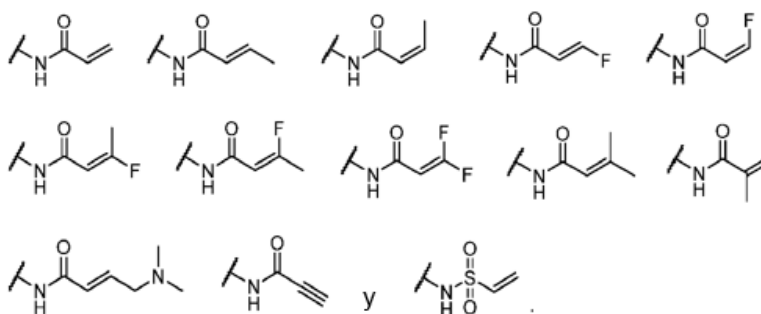
4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

- (i) R₇ y R₁₁ son independientemente hidrógeno, ciano, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, halo o metoxi; o
 (ii) R₇ y R₁₁ son independientemente hidrógeno, ciano, flúor, cloro, metilo, hidroximetilo, -CH₂F o metoxi.

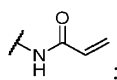
5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

- (i) R₈, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido o E; o
 (ii) al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es halo o amino opcionalmente sustituido; o
 (iii) al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es alcoxi opcionalmente sustituido; o
 (iv) al menos uno de R₈, R₉ y R₁₀ es alcoxi sustituido con amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

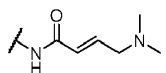
6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde E se selecciona del grupo que consiste en:



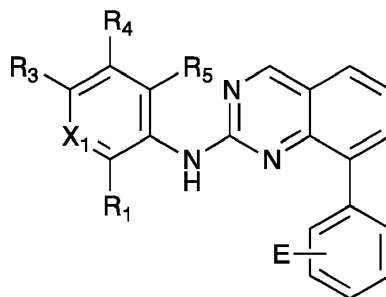
7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde (i) E es



o
 (ii) E es



8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:
 (i) R₁₂ es hidrógeno, halo, ciano, -CONH₂, -NHCOCH₃ o C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido; o
 (ii) R₁₂ es hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, propilo, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂OH, -CONH₂, -CH₂CONH₂ o -NHCOCH₃.
9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde:
 (i) R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, ciano, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, halo o metoxi; o
 (ii) R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno, ciano, flúor, cloro, metilo, hidroximetilo, -CH₂F o metoxi.
10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde:
 (i) X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (ii) X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (iii) X₃ es C-R₁₂, X₄ es N y X₅ es C-R₁₄; o
 (iv) X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es N; o
 (v) X₁ es C-R₂, X₂ es C-R₁₁, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (vi) X₁ es N, X₂ es C-R₁₁, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (vii) X₁ es C-R₂, X₂ es N, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (viii) X₁ es C-R₂, X₂ es C-R₁₁, X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (ix) X₁ es C-R₂, X₂ es C-R₁₁, X₃ es C-R₁₂, X₄ es N y X₅ es C-R₁₄; o
 (x) X₁ es C-R₂, X₂ es C-R₁₁, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es N; o
 (xi) X₁ es N, X₂ es N, X₃ es C-R₁₂, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (xii) X₁ es N, X₂ es C-R₁₁, X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (xiii) X₁ es C-R₂, X₂ es N, X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄; o
 (xiv) X₁ es N, X₂ es N, X₃ es N, X₄ es C-R₁₃ y X₅ es C-R₁₄.
11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que tiene:
 (i) una Fórmula Ib:



Fórmula Ib

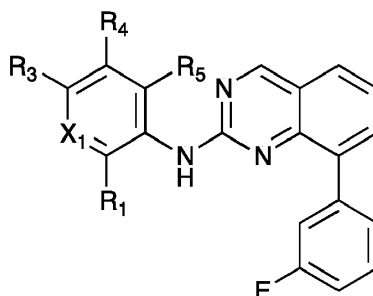
en donde:

X₁ es N o C-R₂;

cada R₁, R₂, R₄ o R₅ es independientemente H o halo;

R₃ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

(ii) una Fórmula Ib':



Fórmula Ib'

12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 11, en donde:
 (i) R₁ es hidrógeno o halo; o
 (ii) X₁ es C-R₂ y R₂ es hidrógeno o halo; o
 (iii) X₁ es C-R₂ y R₁ y R₂ son flúor.
13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 11 o 12, en donde:

(i) R₃ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido o amino sustituido o en donde

(ii) R₃ es morfolinilo opcionalmente sustituido; o

(iii) R₃ es pirrolidinilo opcionalmente sustituido; o

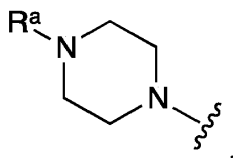
(iv) R₃ es piperazinilo opcionalmente sustituido; o

(v) R₃ es piperidinilo opcionalmente sustituido; o

(vi) R₃ es piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituidos con -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (que incluye -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a) halo, ciano, azido, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como -SOR^a) o sulfonilo (tal como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c),

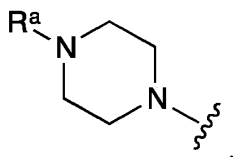
donde R^a es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido; o R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o es independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente elegidos de C₁-C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenilo), -NH(C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alquilo, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C₁-C₄ alquilo, -C(O)C₁-C₄ alquilfenilo, -C(O)C₁-C₄ haloalquilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -SO₂(C₁-C₄ alquilo), -SO₂(fenilo), -SO₂(C₁-C₄ haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquilo), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(C₁-C₄ alquil), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(C₁-C₄ haloalquilo); o

(vii) R₃ es



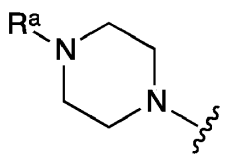
en donde R^a es C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con C₁-C₄ alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -NH(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenilo), -NH(C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alquilo, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilo), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(C₁-C₄ alquilo), -N(C₁-C₄ alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C₁-C₄ alquilo, -C(O)C₁-C₄ alquilfenilo, -C(O)C₁-C₄ haloalquilo, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -SO₂(C₁-C₄ alquilo), -SO₂(fenilo), -SO₂(C₁-C₄ haloalquilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquilo), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(C₁-C₄ alquilo), -NHSO₂(fenilo) o -NHSO₂(C₁-C₄ haloalquilo); o

(viii) R₃ es



en donde R^a es C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con -OH, halo, C₁-C₄ alquilo o -OC₁-C₄ alquilo; o

(ix) R₃ es



en donde R^a es -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂OMe, -CH₂C(CH₃)₂OH o -CH₂CH(CH₃)OH.

14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto se elige del grupo que consiste en:

- 5 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 10 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 terc-butil 3-((4-((8-(3-acrilamidofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato
 N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 25 (S)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 30 (R)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-
 40 il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 terc-butil 3-((4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)amino)azetidina-1-carboxilato
 50 N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 (R)-N-(3-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((2-metoxi-4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 N-(3-(7-cloro-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-cloro-2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(7-metil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-etil-2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida N-(3-(7-fluoro-2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-cloro-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-cloro-2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-metil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 10 N-(3-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-etil-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(7-fluoro-2-((4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 terc-butíl 3-((4-((8-(3-acrilamidofenil)-7-fluorquinazolin-2-il)amino)fenil)amino)azetidína-1-carboxilato
 N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-cloro-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-etil-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 (R)-N-(3-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(7-fluoro-2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(7-fluoro-2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 40 terc-butíl 3-((4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)amino)azetidína-1-carboxilato
 N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 (R)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 55 N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 65 terc-butíl 3-((5-((8-(3-acrilamidofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-2-il)amino)azetidína-1-carboxilato

- N-(3-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 terc-butil3-((5-((8-(3-acrilamidofenil)-7-fluorquinazolin-2-il)amino)piridín-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
- 5 N-(3-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-cloro-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)-7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-etil-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 10 N-(3-(7-fluoro-2-((6-(piperidín-4-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 15 (S)-N-(3-(7-fluoro-2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(7-fluoro-2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 20 (S)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 25 N-(3-(2-((6-(piperidín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 terc-butil 3-((5-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)piridín-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
- 30 N-(3-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(piperidín-4-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 35 (R)-N-(3-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
- 40 (R)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 45 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 50 N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 55 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperidín-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(azetidín-3-ilamino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 60 N-(2-(2-((2-metoxi-4-((1-metilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 terc-butil 3-((4-((8-(4-acrilamidopiridín-2-il)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)amino)azetidina-1-carboxilato
 N-(2-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 65 N-(2-(2-((2-metoxi-4-(piperidín-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridín-4-il)acrilamida

(R)-N-(2-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(7-fluoro-2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(7-fluoro-2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(7-fluoro-2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 5 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 10 N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(azetid-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 15 N-(2-(2-((4-(1-metilazetid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 terc-butil3-((4-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato
 N-(2-(2-((4-(1-acetilazetid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(1-(2-fluoroetil)azetid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(piperidin-4-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 20 N-(2-(2-((4-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 25 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(2-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((4-(3-(aminometil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 30 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 35 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-((1-metilazetid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 40 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetid-3-il)amino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 45 N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 50 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(azetid-3-ilamino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-((1-metilazetid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 terc-butil 3-((5-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-6-metoxipiridin-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
 N-(2-(2-((6-((1-acetilazetid-3-il)amino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 55 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetid-3-il)amino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 60 (R)-N-(2-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((2-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 65 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(R)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(S)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)-2-metoxipiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
5 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
10 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
15 N-(2-(2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
terc-butil 3-((5-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)amino)piridin-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
20 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
25 N-(2-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(R)-N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(S)-N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(S)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
30 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(R)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(S)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
35 (R)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(S)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-fluoro-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-fluoro-2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
40 N-(2-(7-cloro-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-cloro-2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-metil-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((2-metoxi-6-morfolinopiridin-3-il)amino)-7-metilquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-etil-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
45 N-(2-(7-fluoro-2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-fluoro-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-fluoro-2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-cloro-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
50 N-(2-(7-cloro-2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-metil-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((2-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)-7-metilquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-etil-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
55 N-(2-(2-((6-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-fluoro-2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-fluoro-2-((6-((1-metilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
60 terc-butil 3-((5-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)-7-fluorquinazolin-2-il)amino)piridin-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-fluoro-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
N-(2-(7-cloro-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
65 (R)-N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida

- N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)-7-metilquinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-etil-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 5 N-(2-(7-fluoro-2-((6-(piperidín-4-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(7-fluoro-2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 10 (S)-N-(2-(7-fluoro-2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(7-fluoro-2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)-7-fluorquinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 15 N-(2-(2-((6-morfolinopiridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(piperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(4-etilpiperazín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 20 N-(2-(2-((6-(piperidín-1-il)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(azetidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(1-metilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 terc-butil3-((5-((8-(4-acrilamidopiridín-2-il)quinazolín-2-il)amino)piridín-2-il)amino)azetidina-1-carboxilato
- 25 N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(piperidín-4-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-((1-metilpiperidín-4-il)amino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 30 (R)-N-(2-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(pirrolidín-3-ilamino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (R)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(2-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
- 35 (R)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (S)-N-(2-(2-((6-(3-(aminometil)morfolino)piridín-3-il)amino)quinazolín-8-il)piridín-4-il)acrilamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(piperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 40 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(piperidín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 50 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidín-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(pirrolidín-3-ilamino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
- 55 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)propiolamida
 N-(3-(2-((4-(piperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)propiolamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)propiolamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)propiolamida
- 60 (E)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (Z)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida
 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)metacrilamida
- 65 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)etenosulfonamida
 (E)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazín-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidín-8-il)fenil)but-2-enamida

(Z)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
 5 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)methacrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
 3,3-difluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 3-metil-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 10 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(pirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 20 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
 N-(3-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
 (E)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 25 (Z)-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)methacrilamida
 N-(3-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)etenosulfonamida
 30 (E)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (Z)-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 35 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)methacrilamida
 3,3-difluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 3-metil-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)etenosulfonamida
 40 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 45 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 50 (E)-N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 60 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 65 (E)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida

(Z)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
 5 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
 (E)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (Z)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 10 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
 15 N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
 3,3-difluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 3-metil-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 20 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 25 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 30 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-N-(2-(2-((4-((1-acetilazetidid-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 35 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 40 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 45 N-(2-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 (E)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (Z)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 50 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
 N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
 (E)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 55 (Z)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
 60 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
 3,3-difluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 3-metil-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
 65 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida

- (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
5 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
10 (E)-N-(3-(2-((6-((1-acetilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
20 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
N-(3-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
25 (E)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(Z)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)metacrilamida
30 N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
(E)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(Z)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
(Z)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
35 (E)-3-fluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)metacrilamida
N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
3,3-difluoro-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
3-metil-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)but-2-enamida
40 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
45 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-N-(2-(2-((6-((1-acetilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
50 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
55 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
N-(2-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
60 N-(2-(2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
(E)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(Z)-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
65 N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)metacrilamida
N-(2-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida

(E)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(Z)-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
5 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
3,3-difluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
3-metil-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
10 (E)-3-fluoro-N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
N-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
15 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(piperidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-N-(2-(2-((4-(1-acetilazetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
20 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
25 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-(2-((4-(2-(hidroximetil)morfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
N-(2-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
30 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
N-(2-(2-((4-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
(E)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(Z)-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
35 (Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
N-(2-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
(E)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
40 (Z)-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
(Z)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)methacrilamida
45 3,3-difluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
3-metil-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
(E)-3-fluoro-N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)but-2-enamida
N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
50 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-N-(3-(2-((6-(1-acetilazetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
55 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(1-metilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
60 (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-((6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
N-(3-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
N-(3-(2-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
65 N-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida
N-(3-(2-((6-(1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)propiolamida

- N-(2-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (E)-N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 5 N-(2-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (E)-N-(2-(4-amino-2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(2-(4-amino-2-((4-morfolinofenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 10 N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 N-(2-(4-amino-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
 (E)-N-(2-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 15 N-(2-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (E)-N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(2-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 20 (E)-N-(2-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(2-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)propiolamida
 25 N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)etenosulfonamida
 (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 30 N-(2-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(3-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 35 (E)-N-(3-(4-amino-2-((6-((1-(2-fluoroetil)azetidín-3-il)amino)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(3-(4-amino-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
 N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)propiolamida
 40 N-(3-(4-amino-2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)etenosulfonamida
 terc-butil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-(hidroximetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 8-(3-acrilamidofenil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolína-7-carboxamida
 N-(3-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-acetamido-2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-cloroquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(2-amino-2-oxoetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-8-(3-acrilamidofenil)quinazolína-7-carboxamida
 N-(3-(7-acetamido-2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((2-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-clorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)benzamida

N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(hidroximetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(2-(hidroximetil)-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-metoxi-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-(flúormetil)-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)acrilamida
 10 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-(hidroximetil)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-(flúormetil)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-metoxifenil)acrilamida
 N-(6-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(6-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 15 N-(6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(6-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 20 N-(4-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 25 N-(2-(2-((2-cloro-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-clorofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-fluoro-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 30 N-(2-(2-((2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 2-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-5-morfolinobenzamida
 2-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-5-(piperazin-1-il)benzamida
 2-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida
 35 5-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-((8-(4-acrilamidopiridin-2-il)quinazolin-2-il)amino)benzamida
 N-(2-(2-((2-(hidroximetil)-4-morfolinofenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-(hidroximetil)-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-(hidroximetil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 40 N-(2-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(hidroximetil)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-cloro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-cloro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(2-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 50 N-(2-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 N-(2-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)piridin-4-il)acrilamida
 8-(4-acrilamidopiridin-2-il)-2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
 8-(4-acrilamidopiridin-2-il)-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
 55 N-(3-(7-fluoro-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(7-(2-amino-2-oxoetil)-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 N-(3-(2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-7-(hidroximetil)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 8-(3-acrilamidofenil)-2-((2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
 8-(3-acrilamidofenil)-2-((2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolina-7-carboxamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)oxazol-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazol-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-imidazol-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-metoksi-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(3-(2-((3-(4-metilpiperazin-1-il)isoxazol-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-5-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)tiofen-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)oxazol-2-il)acrilamida
 10 N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-imidazol-2-il)acrilamida
 N-(1-metil-5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-imidazol-2-il)acrilamida
 N-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)quinazolin-8-il)pirimidin-4-il)acrilamida
 N-(6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirimidin-4-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)isoxazol-3-il)acrilamida
 15 N-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-1H-pirazol-5-il)acrilamida
 N-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)tiazol-5-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)tiazol-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)tiofen-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)tiofen-2-il)acrilamida
 20 1-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)morfolino)prop-2-en-1-ona
 (R)-1-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)morfolino)prop-2-en-1-ona
 (S)-1-(2-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)morfolino)prop-2-en-1-ona
 1-(2-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)morfolino)prop-2-en-1-ona
 1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 25 (R)-1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (S)-1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (R)-1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (S)-1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 30 1-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 N-(1-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-4-il)acrilamida
 1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (R)-1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (S)-1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 35 1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (S)-1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 (R)-1-(3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
 N-(1-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirrolidin-3-il)acrilamida
 N-(1-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperidin-3-il)acrilamida
 40 N-(1-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piperidin-3-il)acrilamida
 1-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 N-(4-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirimidin-2-il)acrilamida
 N-(6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)pirazin-2-il)acrilamida
 N-(3-(2-((5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 N-(2-fluoro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-cloro-3-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(6-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(4-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(5-(2-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 50 N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)7-metilquinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
 (E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 N-(3-(2-((4-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(5-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)piridin-3-il)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (E)-N-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-clorofenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
 60 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)but-2-enamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-fluoro-3-(2-((4-(4-(2-fluoroetil)(metil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxietil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-fluoro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

N-(2-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 1-(3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
 N-(3-(2-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5 N-(4-cloro-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato
 N-(3-(2-((4-(3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 10 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)azetidid-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(2-fluoro-3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((5-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida
 N-(3-(2-((4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 5-(8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida
 N-(3-(2-((5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 N-(3-(7-fluoro-2-((4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 metil 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxilato
 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxílico ácido
 N-(3-(2-((4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 25 4-(4-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)fenil)-1-metilpiperazina-2-carboxamida
 N-(3-(2-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(3-oxomorfolino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 30 N-(3-(2-((4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)azetidid-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(4-ciano-3-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 metil 2-acrilamido-6-(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)benzoato
 N-(3-(2-((4-(1,4-oxazepan-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 35 metil 2-((8-(3-acrilamidofenil)quinazolin-2-il)amino)-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato
 N-(3-(2-((4-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-hidroxietoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 40 N-(3-(2-((4-(2-(azetidid-1-il)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 45 (R)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 50 (S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-acetilazetidid-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 55 (S)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 (S)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 60 (R)-N-(3-(2-((4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2-fluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(2,2-difluoroetil)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)oxi)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 65 N-(3-(2-((4-((1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)amino)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida

- N-(4-(2-((4-(2,3-difluoro-4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)-7-fluorquinazolin-8-il)piridin-2-il)acrilamida
 N-(3-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-5-fluorofenil)acrilamida
 5 N-(5-(2-((2,3-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)-2-fluorofenil)acrilamida
 N-(2-fluoro-5-(2-((6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-fluoro-5-(2-((6-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 10 N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((4-(1H-pirazol-4-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 15 N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 N-(3-(2-((2,5-difluoro-4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)fenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida
 20 y N-(3-(2-((4-(4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)quinazolin-8-il)fenil)acrilamida.
15. Una composición farmacéutica que comprende:
- (i) un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; o
 25 (ii) un portador farmacéuticamente aceptable y el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la composición se formula en una forma elegida del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios y aerosoles.
- 30 16. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para
- (i) usar en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite; o
 (ii) usar en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, en donde el uso comprende un agente anticancerígeno y/o citotóxico adicional; o
 35 (iii) usar en el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR en un sujeto que lo necesite;
 (iv) usar en el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR en un sujeto que lo necesite, en donde el uso comprende un agente anticancerígeno y/o citotóxico adicional; o
 (v) usar en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en un sujeto que lo necesite.