

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 889**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2016 PCT/CN2016/091755**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17036263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2016 E 16840692 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2024 EP 3345900**

54 Título: **Compuesto pirimidina sustituido con 2,4-di-(grupo nitrogenado) y método de preparación y uso del mismo**

30 Prioridad:

31.08.2015 CN 201510552982

22.06.2016 CN 201610471043

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

13.11.2024

73 Titular/es:

**BEBETTER MED INC. (100.0%)
25 Yayingshi Road, 8th Floor, Science City
Guangzhou, Guangdong 510660, CN**

72 Inventor/es:

**CAI, XIONG;
QIAN, CHANGGENG;
WENG, YUNWO;
LIU, BIN;
WANG, YANYAN;
LIN, MINGSHENG;
LI, JUNQI;
QING, YUANHUI;
YOU, HUAJIN;
ZHOU, SHIQING y
XUE, WEICAI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 986 889 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

Compuesto pirimidina sustituido con 2,4-di-(grupo nitrogenado) y método de preparación y uso del mismo

5 Campo técnico

La presente exposición se refiere al campo técnico de la química farmacéutica y, especialmente se refiere a un compuesto de pirimidina sustituido con 2,4-bis(grupo nitrogenado) y a un método de preparación y uso del mismo.

10 Antecedentes

La familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) de receptores de tirosina quinasa (TK, por sus siglas en inglés) incluye EGFR (HER1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4) que participan en la regulación de muchos procesos de desarrollo, metabólicos y fisiológicos. La activación del receptor de EGFR induce la fosforilación del dominio intracelular del EGFR y, por lo tanto, conduce a la activación de las rutas de señalización Ras/quinasa activada por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés), las rutas de PI3K/AKT, y las rutas de transducción de señales y factores de activación transcripcional (J. Clin. Oncol. 2008; 26:1742-1751).

La mutación de los genes de EGFR y el aumento de la expresión de las proteínas EGFR en las células tumorales conducen a la activación de la TK de EGFR, facilitando la supervivencia, proliferación, invasión y metástasis de las células tumorales. Los inhibidores de tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) del receptor del factor de crecimiento epidérmico, tales como erlotinib, gefitinib e icotinib, son inhibidores competitivos reversibles que pueden unirse competitivamente a un receptor del sitio de unión de la adenosín trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés) de un dominio de la tirosina quinasa. Estos fármacos presentan efectos curativos significativos en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) con mutación activadora del gen de EGFR. El análisis de secuencia de los genes de EGFR indicó que el 90 % de las mutaciones activadoras del EGFR eran deleciones del exón 19 y mutación L858R del exón 21 (J. Clin. Oncol. 2008; 26:1742-1751). Hay una tasa de respuesta al erlotinib y al gefitinib de aproximadamente 70 % en pacientes con NSCLC con mutaciones activadoras de EGFR (Clin. Cancer Res. 2006; 12:3908-3914). El porcentaje de NSCLC con mutaciones activadoras de EGFR es de entre 10 % y 15 % en occidentales y de entre 30 % y 40 % en asiáticos (Nat. Rev. Cancer 2010; 10:760-774; Oncogene 2009; 28 (supl. 1): S24-531.). La primera generación de inhibidores reversibles y competitivos del EGFR que pueden causar efectos secundarios tales como erupciones y diarrea debido a su inhibición simultánea del EGFR de tipo salvaje cutáneo y gastrointestinal (Nat. Clin. Pract. Oncol. 2008; 5:268-278; Curr. Oncol. 2011; 18: 126-138)).

Los pacientes de NSCLC con mutaciones activadoras del EGFR, después de administrarles gefitinib, erlotinib o icotinib durante 6 a 14 meses, presentaron un empeoramiento de la afección (N. Engl. J. Med. 2010; 362:2380-2388; Lancet Oncol. 2012; 13:239-246). El 50 % a 60 % de los pacientes con resistencia adquirida a fármacos presentaban una mutación de resistencia a fármacos en T790M (la segunda mutación puntual). El aminoácido en la posición 790 en el exón 20 del gen de EGFR de tipo salvaje es treonina (T), mientras que la mutación T790M es causada por la sustitución de la treonina (T) por metionina (M), que es más voluminosa, en la posición 790 del exón 20 del gen de EGFR. La mutación T790M cambia la afinidad del ATP y, como resultado, el TKI-EGFR (inhibidor de tirosina quinasa) de primera generación no puede inhibir la señal de manera eficaz, lo que conduce a resistencia al fármaco (N. Eng. J. Med. 2005; 352:786-792; PLoS Med. 2005; 2:e73; Oncogene 2009; 28(supl. 1): S24-S31.).

Los inhibidores de EGFR de segunda generación, tales como dacomitinib, afatinib, neratinib, XL647, y similares, son TKI-EGFR irreversibles, capaces de una inhibición no específica del EGFR de tipo salvaje, mutación activadora de L858R y mutación T790M de resistencia a fármacos. Aunque estos compuestos son activos contra la mutación EGFR T790M, la resistencia a los fármacos debida a la mutación T790M es un problema no resuelto en la etapa clínica (Lancet Oncol. 2012; 13:528-538; J. Clin. Oncol. 2013; 31:3335-3341). Además, debido a que inhiben el EGFR de tipo salvaje de forma no selectiva, se produce toxicidad limitante de dosis (TLD), lo que impide que esos fármacos alcancen la concentración inhibitoria eficaz de T790M *in vivo*.

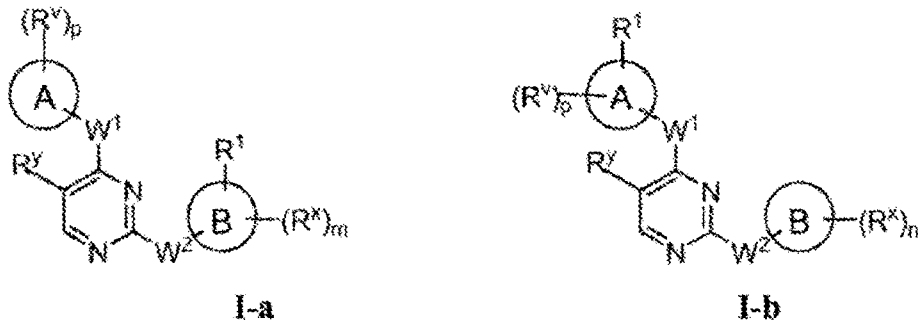
El inhibidor del EGFR de tercera generación puede inhibir selectivamente la mutación de resistencia T790M y presenta un efecto inhibitorio mínimo sobre el EGFR de tipo salvaje. Rociletinib (CO-1686), AZD9291, HM61713 y similares son todos inhibidores selectivos irreversibles de EGFR T790 (J. Med. Chem. 2014; 57:8249-8267; Cancer Discov. 2014; 4:1046-1061; Cancer Discov. 2013; 3:1404-1405; Mol. Cancer Ther. 2014; 13:1468-1479 ;). El osimertinib (AZD9291) y el rociletinib (CO-1686) 1, administrados clínicamente en pacientes con resistencia a fármacos EGFR-TKI causada por la mutación T790M, mostraron buenas seguridad y actividad antitumoral (N. engl. J. Med. 372:1689-1699, 2015).

El documento n.º WO 2013/014448 A1 proporciona compuestos de 2-(2,4,5-anilino sustituido)pirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden resultar útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica mediada por determinadas formas mutadas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, el mutante activador L858R, el mutante activador de deleción de Exon19 y el mutante de resistencia T790M).

El documento n.º CN 104761585A proporciona compuestos heteroarilo y sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos que modulan selectivamente la actividad de las proteínas quinasas, resultando en resistencia a las terapias inhibitorias basadas en EGFR actuales, en particular la familia del receptor de tirosina quinasa de tipo I (RTK) o las proteínas quinasas de la familia erbB, más particularmente determinadas formas mutantes de receptores de EGFR. Dicha actividad inhibitoria afecta a las funciones biológicas, incluyendo, aunque sin limitación, la proliferación celular y la invasión celular, la inhibición de la metástasis, la inducción de apoptosis o la inhibición de la angiogénesis.

El documento n.º WO2009158571A1 propone compuestos heteroarilo que presentan las fórmulas I-a e I-b como inhibidores de las proteínas quinasas, composiciones farmacéuticamente aceptables de las mismas, y métodos de utilización de las mismas:



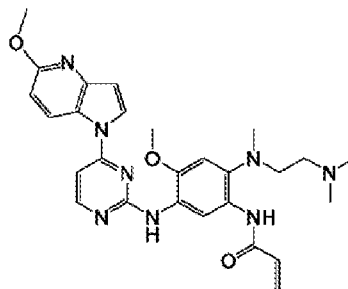
Los compuestos heteroarilo se pueden utilizar en el tratamiento de diversos trastornos, tales como enfermedades autoinmunes, inflamatorias, etc.

Debido a que los inhibidores del EGFR de tercera generación pueden inhibir selectivamente la mutación del EGFR con un efecto inhibitorio mínimo sobre el EGFR de tipo salvaje, han mostrado una fuerte actividad antitumoral en la investigación preclínica, con una reducción evidente de la toxicidad limitante de dosis (TLD), tales como efectos tóxicos de erupciones y diarrea, en comparación con los inhibidores de EGFR de primera y segunda generación.

Descripción resumida de la exposición

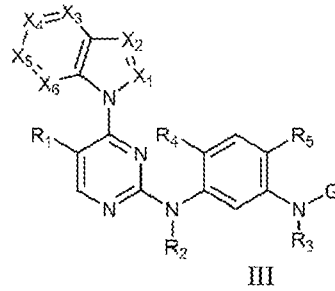
En vista de lo anterior, resulta necesario proporcionar un grupo de compuestos, que pueden inhibir selectivamente EGFR T790M, incluyendo la mutación puntual T790M y la mutación puntual doble (tal como L858R/T790M y ex19del/T790M) para resolver el problema anteriormente indicado. Dichos compuestos presentan además actividad inhibitoria de la mutación activadora en un solo punto del EGFR, tal como L858R y ex19del, y presentan un efecto inhibitorio débil de EGFR de tipo salvaje. En otras palabras, dichos compuestos presentan una buena selectividad sin causar el problema de TLD.

Un compuesto de pirimidina sustituido con 2,4-bis(grupo nitrogenado) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo el compuesto:

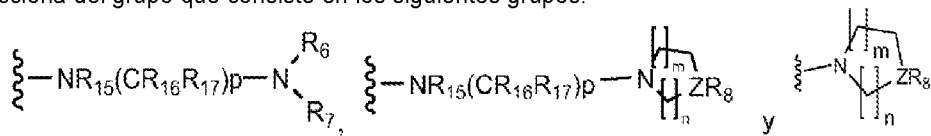


compuesto 20

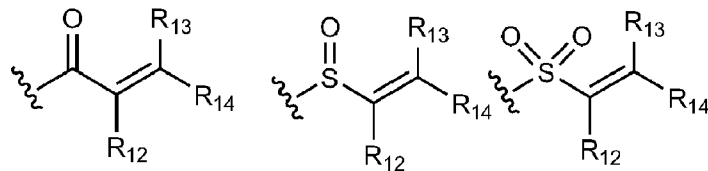
En la presente solicitud se dan a conocer, además, compuestos de pirimidina sustituidos con 2,4-bis(grupo nitrogenado) de fórmula I o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, aunque dichos compuestos no están cubiertos por la presente invención:



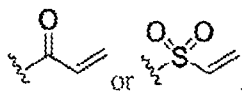
en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, metilo sustituido con cicloalquilado C₃-C₆, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo, alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ sustituido con amino, alquilamino C₁-C₃ sustituido con alquilo C₁-C₄, halógeno, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, ciano, amino sustituido con alquilo C₁-C₃ y carboxilo, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆, R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, y alcoxi C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃, R₅ se selecciona del grupo que consiste en los siguientes grupos:



R₁₅ se selecciona del grupo formado por H y alquilo C₁-C₆, R₁₆ y R₁₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆, Z se selecciona del grupo que consiste en C, N y O, y cuando Z es O, R₈ no existe, m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2, m se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 y 3, p se selecciona del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5 y 6, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente, cada uno, del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, metilo sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, bencilo, fenilo, metilsulfonilo, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo, alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ sustituido con amino, alquilo C₁-C₄ sustituido con alquilamino C₁-C₃, amino sustituido con alquilo C₁-C₃, hidroxilo y alcoxi C₁-6, X₁ se selecciona del grupo que consiste en N y C-R₉, R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con halo, halógeno, ciano y amino, X₂ es C-R₁₀, R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-metilo y alquilo C₁-C₆ sustituido con halo, X₃ is N, X₄, X₅ y X₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C-R₁₁, R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆-metilo, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo, alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ sustituido con amino, alquilo C₁-C₄ sustituido con alquilamino C₁-C₃, halógeno, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, ciano, amino, amino sustituido con alquilo C₁-C₃, grupo amido sustituido con alquilo C₁-C₃ y carboxilo, G se selecciona del grupo que consiste en los siguientes grupos:



R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆, R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ sustituido con alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ sustituido con amino; alquilo C₁-C₄ sustituido con alquilamino C₁-C₃ y alquilo C₁-C₄ sustituido con heterociclo, y en el caso de que R₁ se seleccione del grupo que consiste en H, halógeno y ciano, R₄ sea alcoxi C₁-C₆, G sea

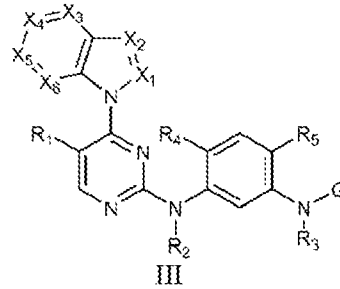


y R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₄ sustituido con

halo, entonces R₁₀ no se seleccionará de ninguno en el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno.

El compuesto anteriormente indicado 20 no solo presenta una fuerte actividad antiproliferación sobre las células con mutación de EGFR L858R/T790M (tal como H1975), sino que también presentan una débil actividad antiproliferación sobre las células de EGFR de tipo salvaje (tal como LOVO y/o H358), y por lo tanto proporcionan una alta selectividad. De esta manera, dicho compuesto presenta el potencial de ser utilizado como medicamento para tratar un tumor maligno con mutación en EGFR, especialmente NSCLC con la mutación en EGFR T790M/L858R.

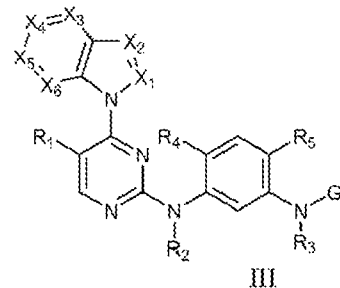
En algunas realizaciones no cubiertas por las reivindicaciones, el compuesto dado a conocer en la presente memoria se selecciona del grupo que consiste en compuestos de la fórmula III:



en la que X₁ se selecciona del grupo que consiste en N y C-R₉, X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ son, cada uno, tal como se ha indicado anteriormente, y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉ y G se definen, cada uno, tal como se ha indicado anteriormente.

En algunas realizaciones, X₅ y X₆ se seleccionan independientemente, cada uno, del grupo que consiste en N y CH, X₄ es C-R₁₁, y R₁₁ es tal como se ha indicado anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto dado a conocer en la presente memoria se selecciona del grupo que consiste en compuestos de fórmula III:

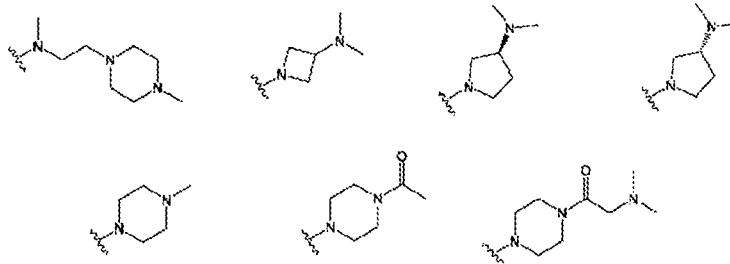


en la que X₁ y X₂ son, cada uno, CH, X₃ es N, X₄ es tal como se ha indicado anteriormente, X₅ y X₆ son, cada uno, CH, y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉ y G son, cada uno, tal como se ha indicado anteriormente.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, metilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, hidroxilo y dimetilamino,

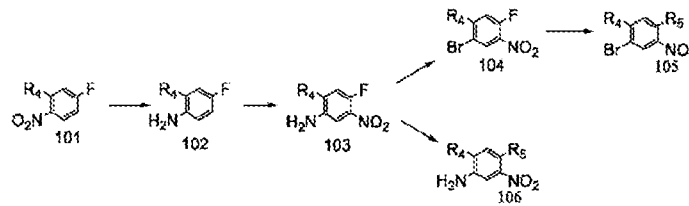
R₂ y R₃ son, cada uno, H, R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, metoxi, etoxi, metilo, etilo, OH, y metoxietoxi, R₁₂ y R₁₃ son, cada uno, H, R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ alquilo sustituido con alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ sustituido con amino, alquilo C₁-C₄ sustituido con alquilamino C₁-C₃ y alquilo C₁-C₄ sustituido con heterociclo. R₅ puede seleccionarse del grupo que consiste en los siguientes grupos:



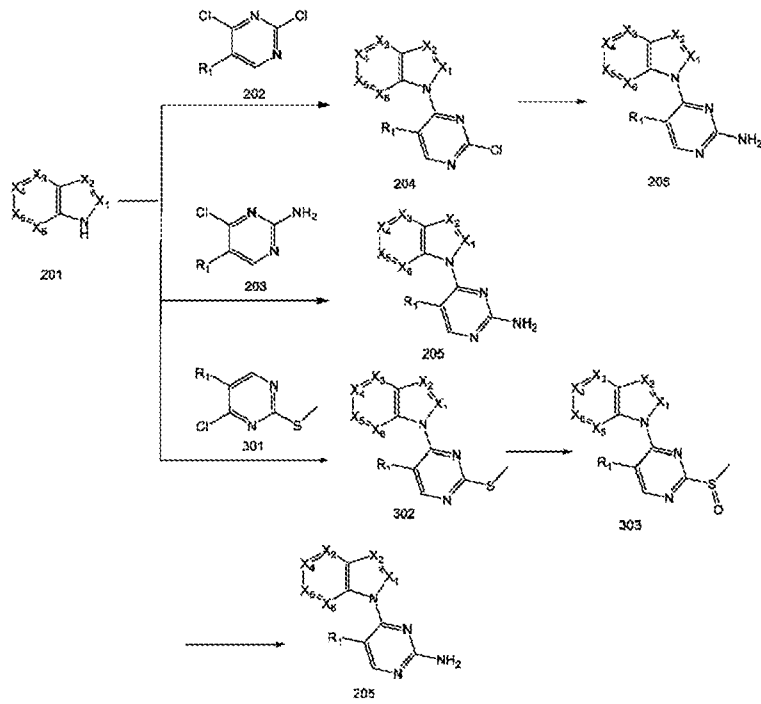


La presente invención se refiere, además, a un método de preparación del compuesto pirimidina sustituido con 2,4-bis(grupo nitrogenado), tal como se ha indicado anteriormente, en donde el método de preparación comprende las siguientes etapas:

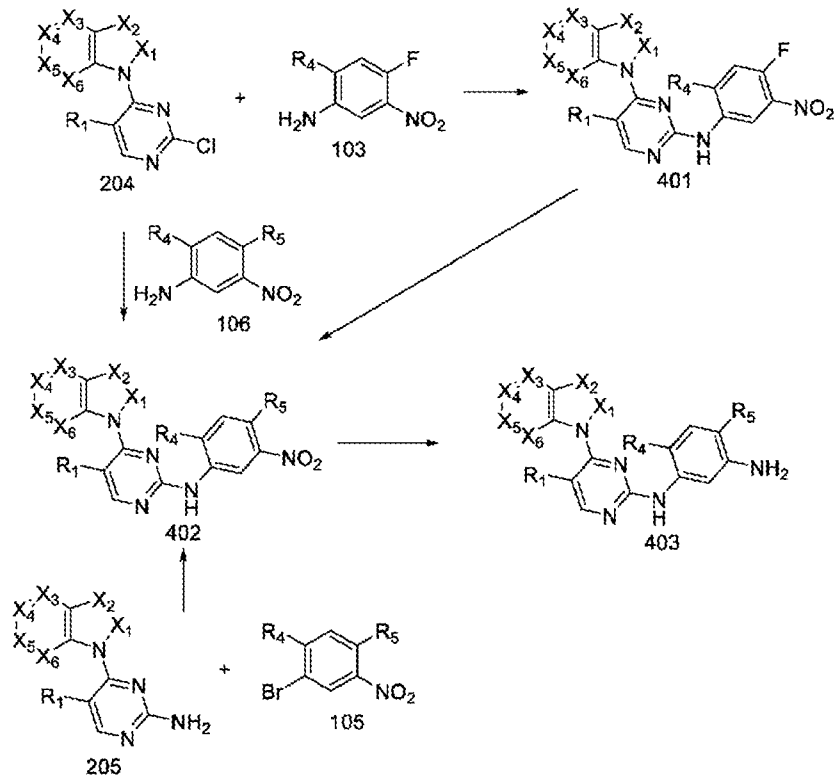
reducir un grupo nitro del compuesto intermedio 101 a fin de obtener el compuesto intermedio 102; hacer reaccionar el compuesto intermedio 102 con un nitrato bajo condiciones ácidas a fin de obtener el compuesto intermedio 103; sustituir un grupo amino del compuesto intermedio 103 por bromo a fin de obtener el compuesto intermedio 104, y después hacer reaccionar el compuesto intermedio 104 con un compuesto intermedio que presenta un R⁵ con N unido a H a fin de obtener el compuesto intermedio 105 para su uso posterior; o, alternativamente, hacer reaccionar el compuesto intermedio 103 con un compuesto intermedio que presenta un R⁵ con N unido a H a fin de obtener el compuesto intermedio 106 para su uso posterior; en donde el esquema de reacción es tal como se muestra a continuación:



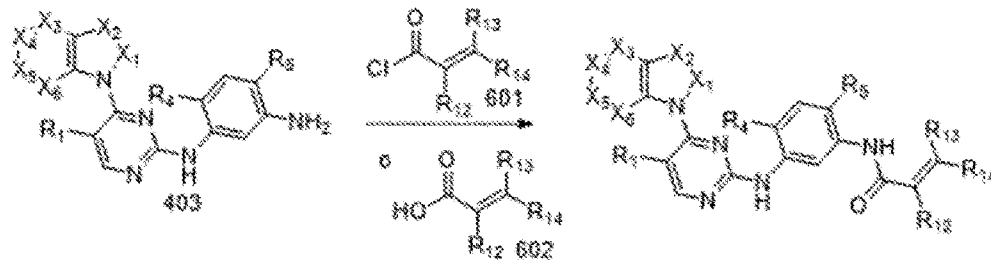
hacer reaccionar el compuesto intermedio 201 con el compuesto intermedio 202, 203 o 301 a fin de obtener el compuesto intermedio 204, 205 o 302, respectivamente; sustituir un cloruro del compuesto intermedio 204 por hidróxido de amonio a fin de obtener el compuesto intermedio 205; oxidar un azufre del compuesto intermedio 302 a fin de obtener el compuesto intermedio 303; hacer reaccionar el compuesto intermedio 303 con hidróxido de amonio a fin de obtener el compuesto intermedio 205 para su uso posterior; en donde el esquema de reacción es tal como se muestra a continuación:



5
10
hacer reaccionar el compuesto intermedio 204 con el compuesto intermedio 103 a fin de obtener el compuesto intermedio 401, y después hacer reaccionar el compuesto intermedio 401 con un compuesto que presenta un R₅ con N unido a H a fin de obtener el compuesto intermedio 402; o, alternativamente, hacer reaccionar el compuesto intermedio 204 con el compuesto intermedio 106 a fin de obtener el compuesto intermedio 402; o, alternativamente, hacer reaccionar el compuesto intermedio 205 con el compuesto intermedio 105 a fin de obtener el compuesto intermedio 402, reduciendo después un grupo nitro del compuesto intermedio 402 a fin de obtener el compuesto intermedio 403 para su uso posterior; en donde el esquema de reacción es tal como se muestra a continuación:



hacer reaccionar el compuesto intermedio 403 con un compuesto intermedio que contiene un grupo G a fin de obtener un compuesto diana, en el que el esquema de reacción es tal como se muestra a continuación:



La presente invención se refiere, además, al uso del mencionado compuesto pirimidina sustituido con 2,4-bis(grupo nitrogenado) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o prevención de un tumor.

En algunas realizaciones, el tumor es un tumor maligno con mutación en el gen de EGFR.

En algunas realizaciones, el tumor es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con la mutación EGFR T790M.

La presente invención se refiere, además a una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento o prevención de un tumor, en donde la composición farmacéutica comprende el compuesto de pirimidina sustituido con 2,4 bis(grupo nitrogenado) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo a modo de componente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el tumor es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con la mutación de EGFR T790M.

En comparación con la técnica anterior, la presente exposición presenta los siguientes efectos ventajosos.

La presente exposición proporciona el compuesto 20 de pirimidina sustituida con 2,4-bis(grupo nitrogenado) que puede inhibir selectivamente EGFR T790M, incluyendo la mutación en un solo punto T790M y la mutación puntual doble (tal como L858R/T790M y ex19del/T790M). Simultáneamente, dicho compuesto presenta además actividad inhibitoria de la mutación activadora en un solo punto de EGFR, tal como L858R y ex19del.

Además, dicho compuesto no solo presenta una fuerte actividad antiproliferación de las células con mutación de EGFR L858R/T790M (tal como H1975), sino que también presenta una débil actividad antiproliferación de las células de EGFR de tipo salvaje (tal como LOVO y/o H358), y por lo tanto proporcionan una alta selectividad.

El compuesto 20 de pirimidina sustituido con 2,4-bis(grupo nitrogenado) posee el potencial de usarse como medicamento para tratar tumores malignos con mutación de EGFR, especialmente NSCLC con la mutación de EGFR T790M.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 muestra un gráfico de la concentración del fármaco en plasma y tejidos tumorales en función del tiempo después de la administración oral (30 mg/kg) del compuesto 91 en ratones con el xenoinjerto tumoral H1975, según un ejemplo experimental no cubierto por la invención.

La fig. 2 muestra la inhibición de la fosforilación de EGFR en ratones con el xenoinjerto tumoral H1975 mutante T790M mediante la administración oral del compuesto 91, según un ejemplo experimental que no está cubierto por la presente invención.

La fig. 3 muestra un gráfico de la relación dosis-efecto de la inhibición del crecimiento tumoral (variación en el volumen tumoral) por los compuestos 20, 50, 91 y 118 en un tumor de xenoinjerto H1975 con la mutación T790M, según un ejemplo experimental en el que solo el ejemplo del compuesto 20 está cubierto por la presente invención.

La fig. 4 muestra un gráfico de inhibición dependiente de la dosis del tumor de xenoinjerto H1975 con mutación T790M por el compuesto 50, según un ejemplo experimental no cubierto por la presente invención.

La fig. 5 muestra un gráfico de inhibición dependiente de la dosis del tumor de xenoinjerto H1975 con mutación T790M por el compuesto 91, según un ejemplo experimental no cubierto por la presente invención.

Descripción detallada de realizaciones

La presente exposición se ilustrará con mayor detalle en referencia a los ejemplos específicos y dibujos adjuntos, aunque no deben considerarse limitativos de la exposición en modo alguno.

El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático saturado

lineal o de cadena ramificada con un número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, el "C₁-C₆" en "alquilo C₁-C₆" se define como el grupo que comprende una cadena lineal o ramificada que presenta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, pentilo y hexilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático saturado monocíclico con un número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 2-etilciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo con un alquilo directamente conectado al oxígeno, tal como metoxi, etoxi, etc.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo con un alquilo directamente conectado al azufre.

El término "alquilo C₁-C₄ sustituido con alquilamino C₁-C₃" se refiere a un grupo con un alquilo que contiene 1, 2 o 3 átomos de carbono conectados a un átomo de nitrógeno que, a su vez, está conectado con un alquilo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, tal como metilamino-metilo, metilamino-etilo, dimetilamino-metilo, etc.

El término "heterociclo" se refiere a un cicloalquilo o heteroarilo saturado que contiene heteroátomos, en donde los heteroátomos pueden seleccionarse del grupo que consiste en N, S, O, y cualesquiera formas oxidadas de N, S y P, preferentemente, un heterocicloalquilo saturado que contiene N, tal como piperidina, etc.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución del hidrógeno en una estructura dada por un grupo sustituyente específico.

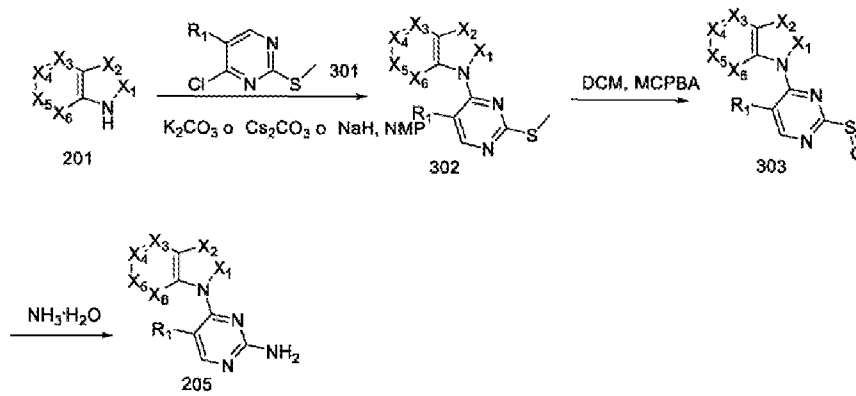
La presente exposición comprende el compuesto de la fórmula I-III en sus formas libres, y comprende, además, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente exposición pueden sintetizarse a partir del compuesto de la presente exposición que contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de compuestos básicos se preparan mediante cromatografía de intercambio iónico o mediante la reacción de la base libre con una cantidad estequiométrica o una cantidad excesiva de un ácido inorgánico u orgánico en forma de una sal requerida en un solvente adecuado o una combinación de disolventes. Del mismo modo, las sales de compuestos ácidos se forman mediante reacciones con una base inorgánica u orgánica apropiada.

De acuerdo con lo anterior, entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente exposición se incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente exposición, tal como se forman mediante la reacción de un compuesto básico de la presente exposición con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, entre las sales no tóxicas convencionales se incluyen las sales preparadas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares, e incluyen, además, las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido toluílico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido para-aminobenzenosulfónico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido oxálico, ácido isetiónico, ácido trifluoroacético y similares.

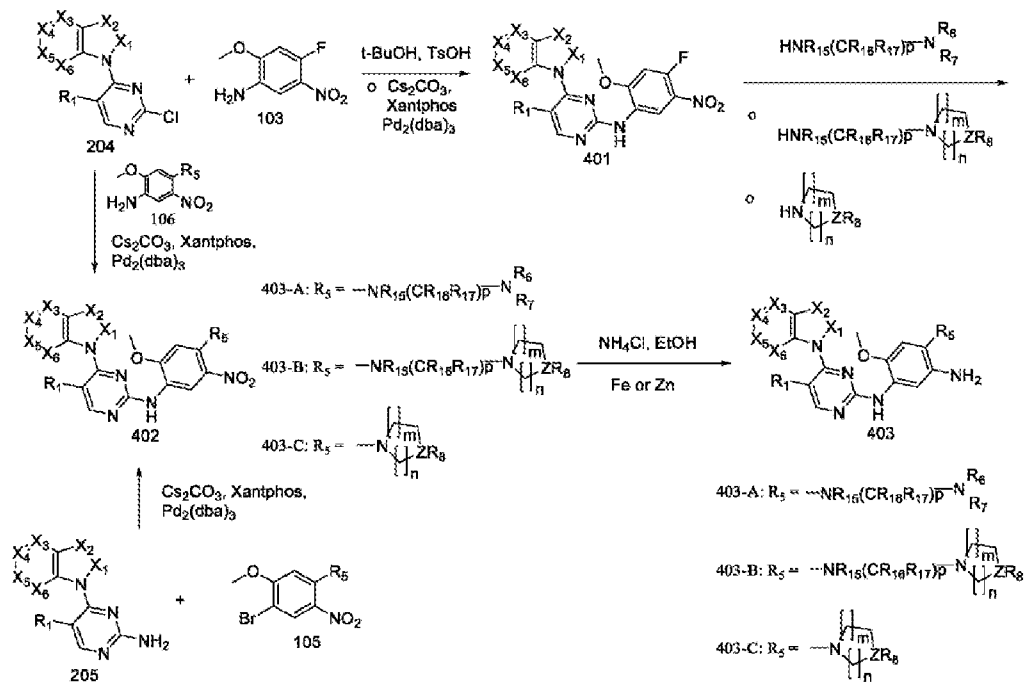
Cuando el compuesto de la presente exposición es ácido, la "sal farmacéuticamente aceptable" adecuada se refiere a una sal preparada a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Entre las sales derivadas de dichas bases inorgánicas se incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, sal férrica, sal ferrosa, litio, magnesio, manganeso, manganeso, potasio, sodio, sales de zinc y similares. Resultan particularmente preferentes el amonio, el calcio, el magnesio, el potasio y las sales sódicas. Entre las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, y entre las aminas sustituidas se incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas alcalinas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, aminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, dextrosamina, glucosamina, histidina, hidroxicobalamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, piridina, resina de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

El compuesto de la presente exposición puede prepararse mediante la utilización de reacciones tales como las mostradas en los siguientes esquemas sintéticos (esquemas 1 a 7), entre los cuales se utiliza el esquema 6 para preparar el compuesto de la presente invención, además de otros procedimientos convencionales que son conocidos en la literatura o que se ejemplifican en los procedimientos experimentales. Los compuestos y procedimientos sintéticos de la presente exposición se entenderán mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran el método por el cual puede prepararse el compuesto de la exposición. Los esquemas 5 y 7 se utilizan para preparar compuestos que no están cubiertos por el alcance de las reivindicaciones. Dicha descripción tiene por objeto ser ilustrativa y no limitativa del alcance de la presente exposición.

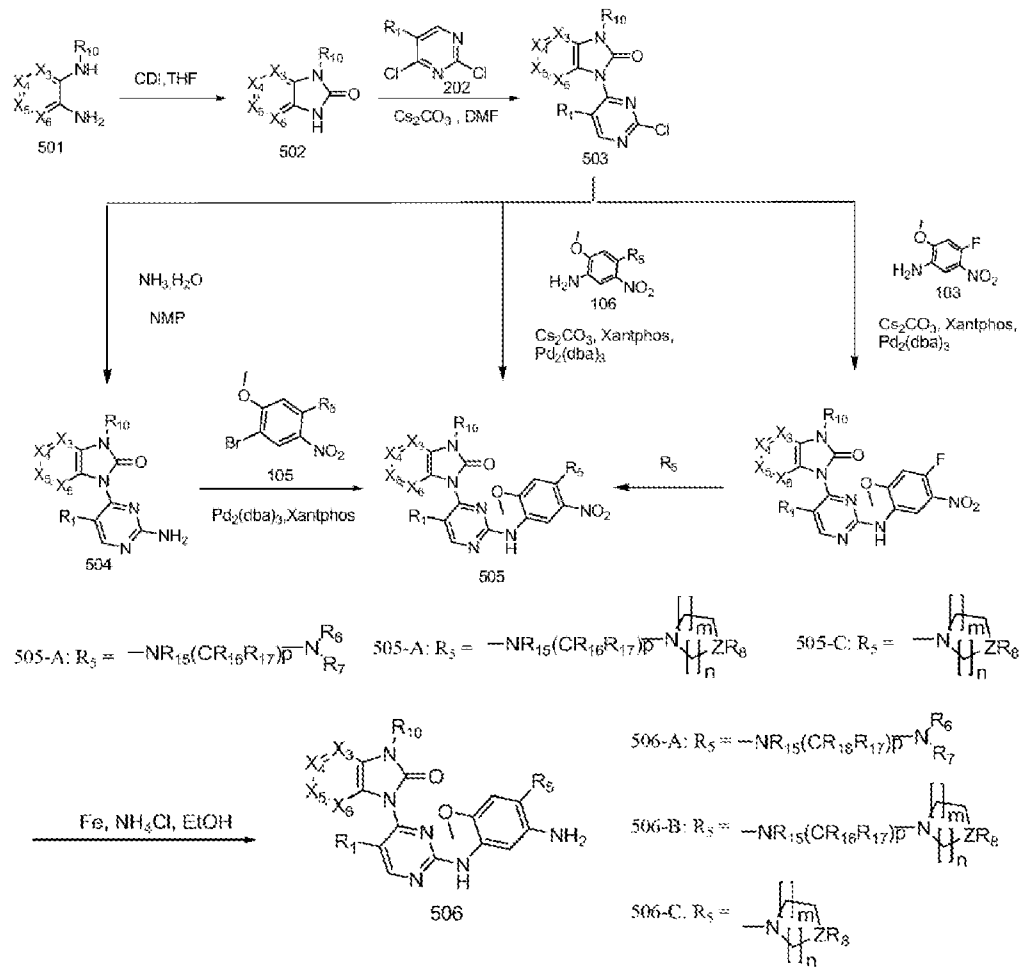
Esquema 3

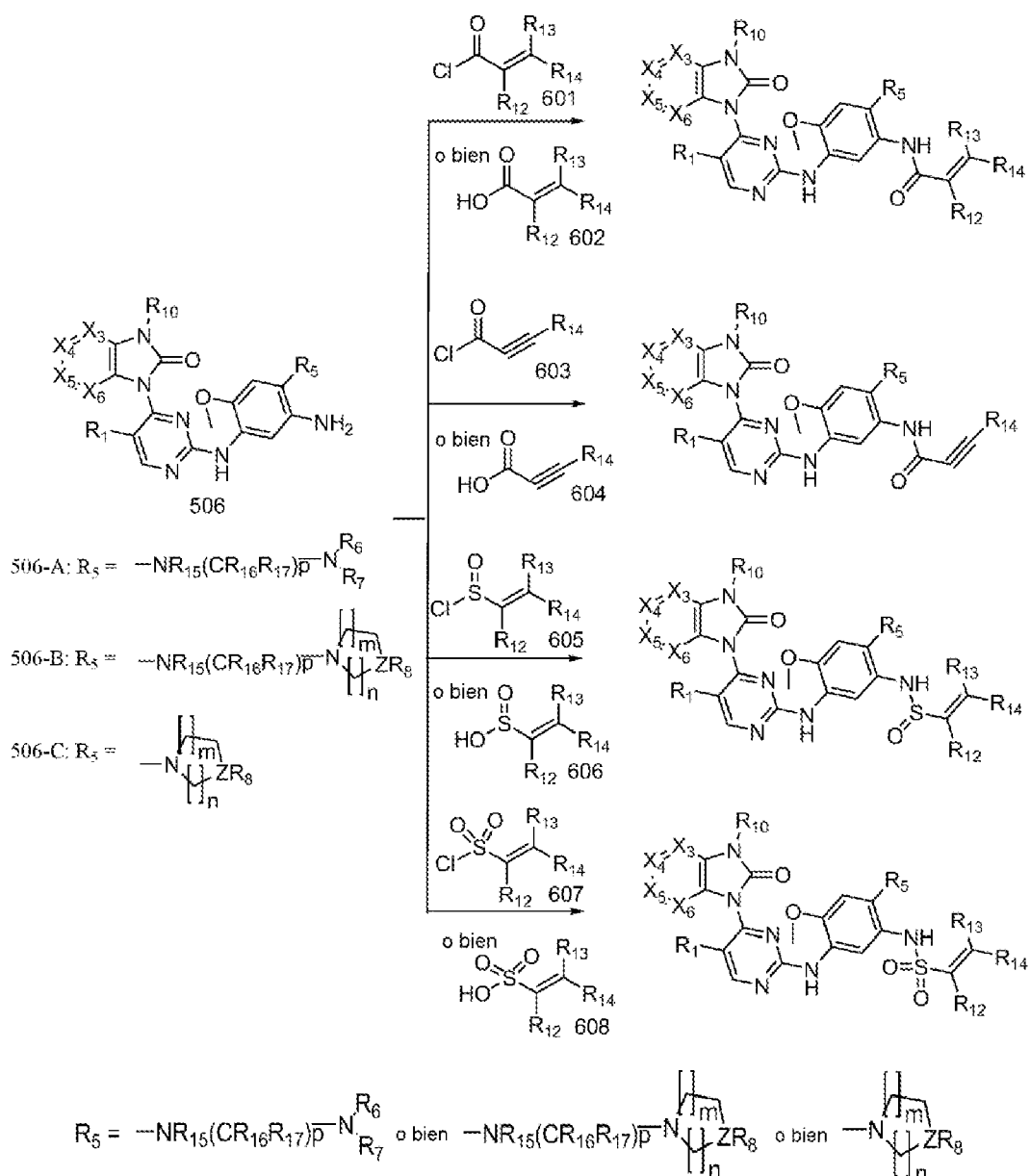


Esquema 4



Esquema 5





5 En los siguientes ejemplos, solo el Ejemplo 41 está cubierto por la presente invención; los demás ejemplos se proporcionan a título ilustrativo.

EJEMPLO 1: Preparación de los compuestos intermedios 103, 104, 105 y 106 (preparados según el Esquema 1)

10 Etapa 1a: preparación de 4-fluoro-2-metoxianilina (compuesto intermedio 102): Se disolvió 2-metoxi-4-fluoro-1-nitrobenzoceno (compuesto intermedio 101) (20 g, 0,12 moles, 1,0 eq.), cloruro amónico (13 g, 0,24 moles, 2,0 eq.) y agua (50 ml) en etanol (200 ml). Después de calentar a 55 °C, se añadió polvo de hierro (13 g, 0,24 moles, 2,0 eq.) en porciones. La temperatura se elevó a 85 °C y después de la reacción durante 2 horas, la temperatura se bajó hasta la temperatura ambiente, se llevó a cabo la filtración y el solvente se evaporó rotativamente. El residuo se disolvió en acetato de etilo que después se lavó con agua, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó rotativamente para obtener 4-fluoro-2-metoxianilina en forma de producto verde ligero (15 g, rendimiento: 91 %). EM (ESI) m/z 142 $[M+H]^+$.

20 Etapa 1b: preparación de 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (compuesto intermedio 103): Bajo una condición de baño de hielo, se añadió gota a gota 4-fluoro-2-metoxianilina (compuesto intermedio 102) (15 g, 106,4 mmoles, 1,0 eq.) a un ácido sulfúrico concentrado (150 ml) a la vez que se controlaba la temperatura a aproximadamente 0 °C durante el curso de la adición. Tras disolver por completo el sólido en formación, se añadió gota a gota nitrato de potasio (11 g, 106,4 mmoles, 1,0 eq.) en porciones y se continuó la reacción durante 1 hora bajo esta condición. Se vertió la reacción en agua helada y se ajustó el pH a básico con hidróxido sódico. Se precipitó una gran cantidad de sólido que fue

filtrado y lavado con agua y éter de petróleo, y se secó al aire, proporcionando 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina en forma de un sólido marrón (18 g, rendimiento: 77 %). EM (ESI) m/z 187 $[M+H]^+$.

5 Etapa 1c: preparación de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenzoceno (compuesto intermedio 104): Bajo una atmósfera de nitrógeno, el bromuro cúprico (3,568 g, 16 mmoles, 1,5 eq.) y el nitrito de terc-butilo (3,399 g, 33 mmoles, 3 eq.) se mezclaron en acetonitrilo (250 ml) y se calentaron a 50 °C. Se añadió una solución de 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (103) (2 g, 11 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (20 ml) al sistema y se sometió a agitación para reaccionar durante 2,5 horas adicionales. La temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir el producto crudo en forma de aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1), proporcionando 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenzoceno en forma de sólido amarillo (1,87g, rendimiento: 69,57 %).

15 Etapa 1d: preparación de N¹-(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)-N¹,N²,N²-trimetiletán-1,2-diamina (compuesto intermedio 105-A-5): Se disolvió 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenzoceno (compuesto intermedio 104) (1,87 g, 7,48 mmoles, 1 eq.), N, N-diisopropiletilamina (2,41 g, 17,8 mmoles, 2,5 eq.) y N¹,N¹,N²-trimetiletán-1,2-diamina (1,146 g, 11,22 mmoles, 1,5 eq.) en etanol (50 ml) y se calentaron para reflujo y se hicieron reaccionar con agitación durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la temperatura se redujo hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando N¹-(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)-N¹,N²,N²-trimetiletán-1,2-diamina en forma de aceite rojo (2,3 g, en bruto), que se utilizó para la siguiente etapa directamente.

25 Etapa 1e: preparación de N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metil-2-nitrobenzoceno-1,4-diamina (compuesto intermedio 106-A-11): Se mezcló 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (compuesto intermedio 103) (2 g, 10,75 mmoles, 1 eq.), DIPEA (2,77 g, 21,5 mmoles, 2 eq.) y N¹,N¹,N²-trimetiletán-1,2-diamina (1,644 g, 16,125 mmoles, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se sometió a agitación bajo reflujo para reaccionar durante 3 días. Una vez completada la reacción, la temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio=100/1/0,01), proporcionando N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metil-2-nitrobenzoceno-1,4-diamina en forma de aceite rojo (1,8 g, en bruto).

EJEMPLO 2: Preparación de compuesto intermedio 204 (preparado según el Esquema 2)

35 Preparación de 1-(2-cloro-5-metoxipirimidín-4-il)-1H-indol (compuesto intermedio 204-6): se disolvió 1H-indol (201-6) (1 g, 8,55 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió en partes terc-butóxido de potasio (1,44 g, 12,82 mmoles, 1,5 eq.) a 0 °C bajo protección de nitrógeno y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se enfrió nuevamente hasta la temperatura ambiente y se añadió gota a gota 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (202-6) (2,3 g, 12,82, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de la adición, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y continuó reaccionando durante la noche. La reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, que después se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente, obteniendo un residuo que se lavó con éter de petróleo, proporcionando 1-(2-cloro-5-metoxipirimidín-4-il)-1H-indol en forma de un sólido beige (2,2 g, rendimiento: 100 %). CL-EM (ESI) m/z 260 $[M+H]^+$.

45 Se prepararon los siguientes compuestos intermedios (204-8, 204-10, y 204-11) según el método descrito anteriormente para la preparación del compuesto intermedio 204-6, excepto en que los compuestos intermedios 201-6 y 202-6 fueron reemplazados por los compuestos intermedios 201 y 202 correspondientes.

50 Preparación del compuesto intermedio 204-8: se preparó 1-(2-cloro-5-metil-pirimidín-4-il)-1H-indol (compuesto intermedio 204-8) haciendo reaccionar 1H-indol (201-6) con 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (202-8). CL-EM (ESI) m/z 244 $[M+H]^+$.

55 Preparación del compuesto intermedio 204-10: se preparó 2-cloro-4-(1H-indol-1-il)-N,N-dimetilpirimidín-5-amina (compuesto intermedio 204-10) haciendo reaccionar 1H-indol (201-6) con 2,4-dicloro-N,N-dimetilpirimidín-5-amina (202-10). CL-EM (ESI) m/z 273 $[M+H]^+$.

60 Preparación del compuesto intermedio 204-11: Se preparó 2-cloro-4-(1H-indol-1-il)-N-metilpirimidín-5-amina (compuesto intermedio 204-11) haciendo reaccionar 1H-indol (201-6) con 2,4-dicloro-N-metilpirimidín-5-amina (202-11). CL-EM (ESI) m/z 259 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 3: Preparación de compuesto intermedio 205 (preparado según el Esquema 2 o 3)

65 El compuesto intermedio 205 fue preparado mediante uno de los tres métodos: métodos 3-1, 3-2 y 3-3, tal como se describe a continuación:

Método 3-1 (Esquema 2):

Preparación de 4-(1H-indol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-6): el compuesto 1-(2-cloro-5-metoxipirimidín-4-il)-1H-indol (compuesto intermedio 204-6) (1 g, 3,9 mmoles, 1,0 eq.), hidróxido de amonio (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml) se disolvieron en N-metilpirrolidona (10 ml) en un reactor sellado y se calentaron a 110 °C reaccionando durante la noche. La reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y vertida en agua, se extrajo con acetato de etilo que después se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 1/1), proporcionando 4-(1H-indol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-amina en forma de un sólido blanco (240 mg, rendimiento: 26 %). CL-EM (ESI) *m/z* 241 [M+H]⁺.

Método 3-2 (Esquema 2):

Preparación de 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-5): se añadió hidruro sódico (210 mg, 7,0 mmoles, 5,0 eq.) a N-metilpirrolidona (15 ml) a temperatura ambiente y después se enfrió en un baño de hielo y se añadió 1H-Indole (201-6) (410 mg, 3,5 mmoles, 2,5 eq.). Después de la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (203-5) (279 mg, 1,4 mmoles, 1,0 eq.) en N-metilpirrolidona (1 ml) a la mezcla anterior y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y acetato de etilo y se separaron las capas. Se secó la fase orgánica, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo=4/1 a 1/1), proporcionando 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina en forma de un sólido amarillo (220 mg, rendimiento: 56 %). CL-EM (ESI) *m/z* 279 [M+H]⁺.

Preparación de 4-(5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-20): se mezclaron 5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (201-20) (200 mg, 1,35 mmoles, 1 eq.), carbonato de cesio (877,5 mg, 2,7 mmoles, 2 eq.) y 4-cloropirimidín-2-amina (203-20) (261 mg, 2,025 mmoles, 1,5 eq.) en N-metilpirrolidona (5 ml). La mezcla se calentó a 150 °C y se sometió a agitación para reaccionar durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la temperatura se redujo hasta la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se desactivó con agua, se filtró y el residuo se lavó con agua y se secó al vacío, proporcionando un sólido gris (300 mg, rendimiento: 92,13 %). EM (ESI) *m/z* 242 [M+H]⁺.

Preparación de 4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-28): se disolvieron 5-fluoro-1H-indol (201-28) (500 mg, 3,7 mmoles, 1,0 eq.), carbonato de cesio (2,4 g, 7,4 mmoles, 2,0 eq.) y 4-cloropirimidín-2-amina (203-28) (480 mg, 5,1 mmoles, 1,0 eq.) en NMP (50 ml) y se hicieron reaccionar a 150 °C durante 1 hora. La temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y la mezcla se vertió en agua, se filtró y el residuo se lavó con agua y se secó, proporcionando 4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina en forma de un sólido rosado (500 mg, 59 %). EM (ESI) *m/z* 229 [M+H]⁺.

Método 3-3 (Esquema 3):

Preparación de 4-(5-nitro-indol-1-il)-pirimidín-2-ilamina (compuesto intermedio 205-34): se disolvieron 5-nitro-1H-indol (201-34) (3 g, 18,5 mmoles) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (301-34) (2,98 g, 18,5 mmoles) fueron disueltos en N, N-dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente y se añadió carbonato de potasio (5,1 g, 37 mmoles) y la mezcla se calentó a 80 °C para reaccionar durante la noche. Después se añadió agua (500 ml) y la mezcla se filtró directamente y se secó al vacío, proporcionando 1-(2-(metiltio)pirimidín-4-il)-5-nitro-1H-indol (302-34) en forma de un sólido gris (5,2 g, rendimiento: 98 %). CL-EM (ESI) *m/z* 287 [M+H]⁺. El compuesto 302-34 (0,5 g, 1,7 mmoles) se disolvió en diclorometano (15 ml) y a continuación se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,3, 1,7 mmoles). Después de someter a agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml) tres veces, que se secó y concentró, proporcionando 1-(2-(metilsulfenil)pirimidín-4-il)-5-nitro-1H-indol (303-34) en forma de sólido amarillo (0,51 g, rendimiento: 98 %). CL-EM (ESI) *m/z* 303 [M+H]⁺. El compuesto 303-34 (0,51 g, 1,69 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y a continuación se añadió solución al 20 % de hidróxido amónico (2 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante la noche en un tubo sellado y después se añadió agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml) tres veces, que se secó y se concentró, proporcionando 4-(5-nitro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-34) en forma de un sólido amarillo (0,37 g, rendimiento: 99,5 %). CL-EM (ESI) *m/z* 256 [M+H]⁺.

Preparación de 4-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-36): bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1H-indol (201-36) (800 mg, 2,15 mmoles, 1,2 eq.), 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (301-34) (286 mg, 1,79 mmoles, 1 eq.), carbonato de cesio (1160 mg, 3,57 mmoles, 2 eq.), Pd₂(dba)₃ (77 mg, 0,086 mmoles, 0,05 eq.) y Xantphos (91 mg, 0,16 mmoles, 0,09 eq.) en tolueno (20) y se sometieron a agitación a 110 °C para reaccionar durante 1 hora. Después de completar la reacción, la temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20/1), proporcionando 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-(2-(metiltio)pirimidín-4-il)-1H-indol (compuesto n.º 302-36), en forma de un sólido gris (980 mg, en bruto). CL-EM (ESI) *m/z* 496 [M+H]⁺. Bajo atmósfera de nitrógeno y en un baño de hielo, se disolvió el compuesto 302-36 (240 mg, 0,485 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (5 ml) y a continuación se añadió a lo anterior gota a gota una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (118 mg, 0,528 mmoles, 1,2 eq.) en diclorometano (2 ml). La mezcla se hizo

reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se desactivó con una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-(2-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)-1H-indol (303-36) en forma de sólido gris (300 mg, en bruto). CL-EM (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$. Se disolvió el compuesto 303-36 (300 mg, 0,587 mmoles, 1 eq.) e hidróxido amónico (5 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) en un reactor sellado. La mezcla se sometió a agitación a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/1), proporcionando 4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-36) en forma de un sólido blanco (200 mg, rendimiento: 73,53 %). CL-EM (ESI) m/z 464 $[M+H]^+$.

Preparación de 4-(5-metoxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-27): bajo una condición de baño de hielo, se disolvió 5-metoxi-1H-indol (210-27) (500 mg, 3,4 mmoles, 1 eq.) en N-metilpirrolidona (5 ml) y se añadió hidruro sódico (272 mg, 6,8 mmoles, 2 eq.) y la mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El compuesto 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (301-15) (544 mg, 3,4 mmoles, 1 eq.) se añadió gota a gota al sistema y se sometió a agitación para la reacción durante 1 hora adicional. Después de completar la reacción, se añadió agua para desactivar la reacción y se filtró. El residuo se lavó con agua y se secó, proporcionando metoxi-1-(2-(metiltio)pirimidín-4-il)-1H-indol (302-27) en forma de un sólido amarillo (1,02 g, en bruto). CL-EM (ESI) m/z 272 $[M+H]^+$. El compuesto 5-metoxi-1-(2-(metiltio)pirimidín-4-il)-1H-indol (302-27) (500 mg, 1,845 mmoles, 1 eq.) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se enfrió a aproximadamente 0 °C bajo condiciones de protección con nitrógeno, y a lo anterior se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (374,4 mg, 1,845 mmoles, 1,2 eq.) en diclorometano (2). Después de la adición, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se lavó con solución acuosa de carbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente, proporcionando un sólido amarillo, 5-metoxi-1-(2-(metilsulfinil)pirimidín-4-il)-1H-indol (303-27) en forma de un sólido amarillo (580 mg, en bruto). CL-EM (ESI) m/z 288 $[M+H]^+$. Se disolvió el compuesto 5-metoxi-1-(2-(metilsulfinil)pirimidín-4-il)-1H-indol (580 mg, 2,02 mmoles, 1 eq.) e hidróxido de amonio (5 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) y se calentaron a 80 °C y continuaron reaccionando durante 2 horas en un reactor sellado. La temperatura de la solución de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo una evaporación rotativa para dejar un residuo que fue purificado mediante cromatografía de columna de sílice (diclorometano/metanol=200/1), proporcionando 4-(5-metoxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-27) en forma de sólido amarillo claro (407 mg, rendimiento: 89,92 %). CL-EM (ESI) m/z 241 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos intermedios (205-8, 205-10) se prepararon según el método para el compuesto intermedio 205-6 en el método sintético 3-1 descrito anteriormente, excepto en que el compuesto intermedio 204-6 se sustituyó por el compuesto intermedio 204 correspondiente.

Preparación del compuesto intermedio 205-8: el método sintético fue similar al método 3-1 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-6, excepto en que se sustituyó 1-(2-cloro-5-metoxipirimidín-4-il)-1H-indol (204-6) en el mismo por 1-(2-cloro-5-metilpirimidín-4-il)-1H-indol (204-8). Se preparó 4-(1H-indol-1-il)-5-metilpirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-8). CL-EM (ESI) m/z 225 $[M+H]^+$.

Preparación del compuesto intermedio 205-10: el método sintético fue similar al método 3-1 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-6, excepto en que se sustituyó 1-(2-cloro-5-metoxipirimidín-4-il)-1H-indol (204-6) en el mismo por 2-cloro-(4-(1H-indol-1-il)-N,N-dimetilpirimidín-5-amina (204-10). Se preparó 4-(1H-indol-1-il)-N⁵,N⁵-dimetilpirimidín-1-2,5-diamina (compuesto intermedio 205-10). CL-EM (ESI) m/z 254 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos intermedios (205-8, 205-10) se prepararon según el método del compuesto intermedio 205-28 del método sintético 3-2 descrito anteriormente, excepto en que los compuestos intermedios 201-28 y 203-28 se sustituyeron por los compuestos intermedios 201 y 203, respectivamente.

Preparación del compuesto intermedio 205-29: el método sintético fue similar al método 3-2 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-28, excepto en que se sustituyó 5-fluoro-1H-indol (201-28) en el mismo por 6-fluoro-1H-indol (201-29) y la 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (203-5) en el mismo se sustituyó por 4-cloropirimidín-2-amina (203-28). Se preparó 4-(6-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-29). CL-EM (ESI) m/z 229 $[M+H]^+$.

Preparación del compuesto intermedio 205-30: el método sintético fue similar al método 3-2 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-28, excepto en que se sustituyó 5-fluoro-1H-indol (201-28) en el mismo por 4-fluoro-1H-indol (201-30) y la 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (203-5) en el mismo se sustituyó por 4-cloropirimidín-2-amina (203-28). Se preparó 4-(4-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-30). CL-EM (ESI) m/z 229 $[M+H]^+$.

Preparación del compuesto intermedio 205-31: el método sintético fue similar al método 3-2 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-28, excepto en que se sustituyó 5-fluoro-1H-indol (201-28) en el mismo por 5-cloro-1H-indol (201-31) y la 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (203-5) en el mismo se sustituyó por 4-

cloropirimidín-2-amina (203-28). Se preparó 4-(5-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-31). CL-EM (ESI) m/z 245 $[M+H]^+$.

Preparación del compuesto intermedio 205-124: el método sintético fue similar al método 3-2 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-20, excepto en que la 5-metoxi-1H-pirrollo[3,2-b]piridina (201-20) en el mismo se sustituyó por 5-cloro-1H-pirrollo[3,2-b]piridina (201-124). Se preparó 4-(5-cloro-1H-pirrollo[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-124). CL-EM (ESI) m/z 246 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto intermedio (205-39) se preparó según el método del compuesto intermedio 205-34 del método sintético 3-3 descrito anteriormente, excepto en que el compuesto intermedio 201-34 se sustituyó por el compuesto intermedio 201 correspondiente.

Preparación del compuesto intermedio 205-39: el método sintético fue similar al método 3-3 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-34, excepto en que el 5-nitro-1H-indol (201-34) en el mismo se sustituyó por (1H-indol-5-il)metanol (201-39). Se preparó 1-(2-aminopirimidín-4-il)-1H-indol-5-il)metanol (compuesto intermedio 205-39). CL-EM (ESI) m/z 241 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos intermedios (205-37, 205-38) se prepararon según el método para el compuesto intermedio 205-36 en el método sintético 3-3, excepto en que el compuesto intermedio 201-36 en el mismo se sustituyó por el compuesto intermedio 201 correspondiente.

Preparación del compuesto intermedio 205-37: el método sintético fue similar al método 3-3 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-36, excepto en que se sustituyó 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1H-indol (201-36) en el mismo por 5-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-1H-indol (201-37). Se preparó 4-(5-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-37). CL-EM (ESI) m/z 509 $[M+H]^+$.

Preparación del compuesto intermedio 205-38: el método sintético fue similar al método 3-3 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-36, excepto en que se sustituyó 5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1H-indol (201-36) en el mismo por 5-(2-metoxietoxi)-1H-indol (201-38). Se preparó 4-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-38). CL-EM (ESI) m/z 285 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos intermedios (205-33, 205-46) se prepararon según el método del compuesto intermedio 205-27 en el método sintético 3-3, excepto en que el compuesto intermedio 201-27 en el mismo se sustituyó por el compuesto intermedio 201 correspondiente.

Preparación del compuesto intermedio 205-33: el método sintético fue similar al método 3-3 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-27, excepto en que se sustituyó el 5-metoxi-1H-indol (201-27) en el mismo por 1H-indol-5-carbonitrilo (201-33). Se preparó 1-(2-aminopirimidín-4-il)-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio 205-33). CL-EM (ESI) m/z 236 $[M+H]^+$.

Preparación del compuesto intermedio 205-46: el método sintético fue similar al método 3-3 del Ejemplo 3 para la preparación del compuesto intermedio 205-27, excepto en que se sustituyó el 5-metoxi-1H-indol (201-27) en el mismo por 3-cloro-1H-indol (201-46). Se preparó 4-(3-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 205-46). CL-EM (ESI) m/z 245 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 4: Preparación de compuesto intermedio 403 (preparado según el Esquema 4)

El compuesto intermedio 403 se preparó mediante uno de los tres métodos: métodos 3-1, 3-2 y 3-3, tal como se describe a continuación:

Método 4-1 (preparado a través de los compuestos intermedios 103 y 204.):

Etapas 4-1a: preparación de N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 401-77): Una solución mixta de compuesto 1-(2-cloropirimidín-4-il)-1H-indol (204-6) (500 mg, 2,18 mmoles, 1 eq.), ácido 4-metilbencenosulfónico (450,47 mg, 2,616 mmoles, 1,2 eq.) y compuesto 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (103) (405,5 mg, 2,18 mmoles, 1 eq.) en terc-butanol (15 ml) se sometió a reacción para reaccionar a 110 °C durante 16 horas en un reactor sellado. La temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y la concentración se llevó a cabo al vacío, proporcionando un sólido amarillo. El sólido amarillo se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 2N y éter de petróleo/acetato de etilo 10/1, y se concentró al vacío, proporcionando N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina en forma de sólido amarillo (570 mg, rendimiento: 68,88 %). CL-EM (ESI) m/z 380 $[M+H]^+$.

Etapas 4-1b: preparación de N-(4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (compuesto intermedio 401-C-77): Se disolvió N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (401-77) (150 mg, 0,4 mmoles, 1,0 eq.) en 30 ml de tetrahidrofurano, y después se añadieron en secuencia N-diisopropililetilamina (153 mg, 1,2 mmoles, 3,0 eq.) e hidrocloreuro de N,N-dimetilazetidín-3-amina (81 mg, 0,6 mmoles,

1,5 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C y se sometió a agitación durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol =150/1-100/1), proporcionando N¹-(4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-amin (402-C-77) en forma de un sólido rojo (170 mg, rendimiento: 93 %). CL-EM (ESI) *m/z* 460 [M+H]⁺.

Etapa 4-1c: preparación de N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-6-metoxibencén-1,3-diamina (compuesto intermedio 403-C-77): Se mezcló N-(4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (402-C-77) (170 mg, 0,37 mmoles, 1,0 eq.) y cloruro de amoníaco (65 mg, 1,2 mmoles, 8,0 eq.), en etanol (30 ml) y agua (7 ml), y se calentaron a 50 °C. A continuación, se añadieron polvos de hierro reducido (165 mg, 2,96 mmoles, 8,0 eq.) y se calentaron a 80 °C para reaccionar durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente al vacío, proporcionando el producto N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-6-metoxibencén-1,3-diamina (179 mg, en bruto). CL-EM (ESI) *m/z* 430 [M+H]⁺.

Método 4-2 (preparado a través de los compuestos intermedios 105 y 205):

Etapa 4-2a: preparación de N¹-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N⁴-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi-N⁴-metil-5-nitrobencén-1,4-diamina (compuesto intermedio 402-A-5): Bajo protección de nitrógeno, se añadieron 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) (265 mg, 0,95 mmoles, 1,2 eq.), N¹-(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)-N²,N²-trimetil-etán-1,2-diamina (105-A-1) (266 mg, 0,80 mmoles, 1,0 eq.), carbonato de cesio (782 mg, 2,4 mmoles, 3,0 eq.), 4,5-bisdifenilfosfín-9,9-dimetilxanteno (46 mg, 0,08 mmoles, 0,1 eq.) y Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,04 mmoles, 0,05 eq.) a tolueno (35 ml) y se sometieron a reflujo para reaccionar durante 6 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se filtró la reacción y el filtrado se concentró al y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol=50/1 a 10/1), proporcionando N¹-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N⁴-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi-N⁴-metil-5-nitrobencén-1,4-diamina en forma de un sólido rojo (152 mg, rendimiento: 36 %). CL-EM (ESI) *m/z* 530 [M+H]⁺.

Etapa 4-2b: preparación de N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-5): Se añadió N¹-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N⁴-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi-N⁴-metil-5-nitrobencén-1,4-diamina (402-5) (140 mg, 0,26 mmoles, 1,0 eq.) y cloruro de amoníaco (114 mg, 2,12 mmoles, 8,0 eq.) a etanol (30 ml) y agua (8 ml) y se calentaron (50 °C). Se añadieron en parte polvos de hierro reducido (127 mg, 2,26 mmoles, 8,5 eq.) y se calentaron bajo reflujo para reaccionar durante 1 hora. La temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y la concentración se llevó a cabo al vacío, y la extracción se llevó a cabo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina en forma de un aceite marrón (130 mg, rendimiento: 98 %). CL-EM (ESI) *m/z* 500 [M+H]⁺.

Método 4-3 (preparado a través de los compuestos intermedios 204 y 106).

Etapa 4-3a: preparación de N²-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)-N⁵-metilpirimidín-2,5-diamina (compuesto intermedio 402-A-11): Se disolvió 2-cloro-4-(1H-indol-1-il)-N-metilpirimidín-5-amina (204-11) (268 mg, 1,036 mmoles) en tolueno (40 ml) y después se añadieron en secuencia N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metil-2-nitrobencén-1,4-diamina (106-A-11) (278 mg, 1,036 mmoles, 1,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (94,8 mg, 0,1036 mmoles, 0,1 eq.), carbonato de cesio (675 mg, 2,072 mmoles, 2,0 eq.) y 4,5-bisdifenilfosfín-9,9-dimetilxanteno (60 mg, 0,1036 mmoles, 0,1 eq.). La mezcla se protegió bajo nitrógeno y se sometió a agitación a 100 °C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=40/1), proporcionando N²-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)-N⁵-metilpirimidín-2,5-diamina en forma de un sólido amarillo (263 mg, rendimiento: 51,8 %). CL-EM (ESI) *m/z* 491 [M+H]⁺.

Etapa 4-3b: preparación de N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(metilamino)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-11): N²-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)-N⁵-metilpirimidín-2,5-diamina (402-A-11) (260 mg, 0,537 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en metanol (40 ml) y después se añadieron polvos de zinc (279 mg, 4,297 mmoles, 8,0 eq.) y cloruro amónico (230 mg, 4,297 mmoles, 8,0 eq.). La mezcla se sometió a agitación a 60 °C durante 4 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió diclorometano a lo anterior y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, proporcionando N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina en forma de un sólido amarillo (226 mg, rendimiento: CL-EM (ESI) *m/z* 461 [M+H]⁺.

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios (403-C-78, 403-C-79, 403-B-80, 403-B-81, 403-B-82, 403-C-84) según el método sintético 4-1.

Preparación del compuesto intermedio 403-C-78: el método sintético fue similar al descrito para la síntesis de 403-C-77 en el método 4-1 del Ejemplo 4, excepto en que el compuesto hidrocloreto de N,N-dimetilazetidín-3-amina se sustituyó por (S)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina. Se preparó (S)-N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-6-metoxibencén-1,3-diamina (403-C-78). CL-EM (ESI) *m/z* 444 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-C-79: el método sintético fue similar al descrito para la síntesis de 403-C-77 en el método 4-1 del Ejemplo 4, excepto en que el compuesto hidrocloreto de N,N-dimetilazetidín-3-amina en el mismo se sustituyó por (R)-N,N-dimetilpirrolidín-3-amina. Se preparó (R)-N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-6-metoxibencén-1,3-diamina (403-C-79). CL-EM (ESI) *m/z* 444 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-B-80: el método sintético fue similar al método 4-1 del Ejemplo 4. Se disolvió N-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (401-6) (250 mg, 0,659 mmoles, 1,0 eq.) en etanol (30 ml) y se añadieron a lo anterior N-diisopropiletilamina (255 mg, 1,978 mmoles, 1,0 eq.) y N-metil-2-(pirrolidín-1-il)etán-1-amina (380 mg, en bruto). La mezcla se calentó a 100 °C y continuó reaccionando durante la noche en un tubo sellado. Una vez completada la reacción, la temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo la dilución con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol=60/1 a 50/1), proporcionando N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-2-metoxi-N⁴-metil-5-nitro-N⁴-(2-(pirrolidín-1-il)etil)bencén-1,4-diamina (402-B-80) en forma de un sólido amarillo (257 mg, rendimiento: 80,0 %). CL-EM (ESI): *M/z* 488 [M+H]⁺. Se disolvió N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-2-metoxi-N⁴-metil-5-nitro-N⁴-(2-(pirrolidín-1-il)etil)bencén-1,4-diamina (402-B-80) (257 mg, 0,527 mmoles, 1,0 eq.) en metanol (40 ml) y después se añadieron polvos de zinc (274 mg, 4,216 mmoles, 8,0 eq.) y cloruro amónico (225 mg, 4,216 mmoles, 8,0 eq.). La mezcla se sometió a agitación a 60 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró, proporcionando N⁴-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metil-N¹-(2-(pirrolidín-1-il)etil)bencén-1,2,4-triamina (403-B-80) en forma de sólido amarillo (169 mg, en bruto). CL-EM (ESI) *m/z* 458 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-B-81: el método sintético fue similar al descrito para la síntesis del compuesto intermedio 403-B-80 en el método 4-1 del Ejemplo 4, excepto en que N-metil-2-(pirrolidín-1-il)etán-1-amina en el mismo se sustituyó por N-metil-2-(piperidín-1-il)etán-1-amina. Se preparó N⁴-(4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metil-N¹-(2-(piperidín-1-il)etil)bencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-B-81). EM (ESI) *m/z* 472 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-B-82: el método sintético fue similar al descrito para la síntesis del compuesto intermedio 403-B-80 en el método 4-1 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó N-metil-2-(pirrolidín-1-il)etán-1-amina en el mismo por N-metil-2-morfolinoetán-1-amina. Se preparó N⁴-(4-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metil-N¹-(2-morfolín-4-il-etil)bencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-B-82). EM (ESI) *m/z* 474 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-C-84: el método sintético fue similar al descrito para la síntesis de intermedio 403-C-77 en el método 4-1 del Ejemplo 4, excepto en que el compuesto hidrocloreto de N,N-dimetilazetidín-3-amina en el mismo se sustituyó por N-metilpiperazina. Se obtuvo N¹-(4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)-6-metoxi-4-(4-metilpiperazín-1-il)bencén-1,3-diamina (compuesto intermedio 403-C-84). CL-EM (ESI) *m/z* 444 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos intermedios (403-A-6, 403-A-8, 403-A-10, 402-A-20, 403-A-27, 403-A-28, 403-A-29, 403-A-30, 403-A-31, 403-A-33, 403-A-34, 403-A-36, 403-A-37, 403-A-38, 403-A-39, 403-A-41, 403-A-46, 403-A-124) se prepararon según el método sintético 4-2, excepto en que el compuesto intermedio 205-5 en el mismo se sustituyó por el compuesto intermedio 205 correspondiente.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-6: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(1H-indol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-amina (205-6). Preparación de N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-6): CL-EM (ESI) *m/z* 462 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-8: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) por 4-(1H-indol-1-il)-5-metilpirimidín-2-amina (205-8). Preparación de N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-metilpirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-8): CL-EM (ESI) *m/z* 446 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-10: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(1H-indol-1-il)-N⁵,N⁵-dimetilpirimidín-2,5-diamina (205-10). Se preparó N⁴-(5-(dimetilamino)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-10): CL-EM (ESI) *m/z* 475 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-20: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto

en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-amina (205-20). Se preparó N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N⁴-(4-(5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-metil-2-nitrobencén-1,4-diamina (compuesto intermedio 403-A-20). CL-EM (ESI) *m/z* 493 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-27: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-metoxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-27). Se preparó N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N⁴-(4-(5-metoxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-27). CL-EM (ESI) *m/z* 462 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-28: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-28). Se preparó N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N⁴-(4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-28). CL-EM (ESI) *m/z* 450 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-29: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(6-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-29). Se preparó N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N⁴-(4-(6-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-29). CL-EM (ESI) *m/z* 450 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-30: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(4-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-30). Se obtuvo N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N⁴-(4-(4-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-30). CL-EM (ESI) *m/z* 450 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-31: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-31). Se preparó N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N⁴-(4-(5-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-31). CL-EM (ESI) *m/z* 466 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-33: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 1-(2-aminopirimidín-4-il)-1H-indol-5-carbonitrilo (205-33). Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio 403-A-33). CL-EM (ESI) *m/z* 457 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-34: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-nitro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-34). Se preparó N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metil-N⁴-(4-(5-nitro-indol-1-il)-pirimidín-2-il)-bencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-34). CL-EM (ESI) *m/z* 477 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-36: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-36). Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-ol (compuesto intermedio 403-A-36). CL-EM (ESI) *m/z* 448 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-37: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-37). Se preparó N⁴-(4-(5-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-37). CL-EM (ESI) *m/z* 730 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-38: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-38). Se obtuvo N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N⁴-(4-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-38). CL-EM (ESI) *m/z* 730 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-39: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por (1-(2-aminopirimidín-4-il)-1H-indol-5-il)metanol (205-39). Se preparó (1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-il)metanol (compuesto intermedio 403-A-39). CL-EM (ESI) *m/z* 462 [M+H]⁺.

Preparación de 403-A-41: se disolvieron compuesto 1-(2-aminopirimidín-4-il)-1H-indol-5-carbonitrilo (205-33) (120 mg, 0,51 mmoles, 1,2 eq.), compuesto N¹-(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)-N¹,N²,N²-trimetilétán-1,2-diamina (105-A-1) (139,4 mg, 0,42 mmoles, 1 eq.), carbonato de cesio (273 mg, 0,84 mmoles, 2 eq.), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio

(19 mg, 0,021 mmoles, 0,05 eq.) y 4,5-bisdifenilfosfín-9,9-dimetilxanteno (21,85 mg, 0,038 mmoles, 0,09 eq.) en tolueno (20 ml) y se calentaron a 110 °C y se hicieron reaccionar durante 6 horas bajo protección con nitrógeno. La temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y el solvente se evaporó rotativamente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=100/1), proporcionando 1-(2-
 5 ((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-carbonitrilo (402-A-33), en forma de sólido rojo (200 mg, rendimiento: 98,03 %). CL-EM (ESI) m/z 487 [M+H]⁺. El compuesto obtenido anteriormente (500 mg, 1,03 mmoles, 1 eq.) se disolvió en un solvente mixto de etanol (10 ml) y dimetilsulfóxido (1 ml), y después se añadió hidróxido sódico (1 ml, solución acuosa 1M) y se sometió a agitación en un baño de hielo para mezclar bien. Se añadió peróxido de hidrógeno gota a gota (1 ml, solución acuosa al 30 %) lentamente y se
 10 continuó agitando durante 5 minutos en un baño de hielo. La reacción se desactivó con una solución acuosa saturada de sulfito sódico, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-carboxamida (402-A-41), (417 mg, rendimiento: 80,3 %). CL-EM (ESI) m/z 505 [M+H]⁺. El compuesto obtenido anteriormente (417 mg, 0,827 mmoles, 1 eq.) fue disuelto en un solvente mixto de etanol (30 ml) y solución acuosa de cloruro amónico (3 ml) y se calentó a 60 °C. Se añadieron polvos de hierro reducido (185 mg, 3,0 mmoles, 4 eq.) y se continuó agitando durante 2 horas y a continuación se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano que se evaporó rotativamente, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-carboxamida (403-A-41) (377 mg, 0,794 mmoles, rendimiento: 96,0 %). CL-EM (ESI): 475 m/z [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-38: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(3-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-amina (205-46). Se preparó N⁴-(4-(3-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-46). CL-EM (ESI) m/z 466 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 403-A-124: el método sintético fue similar al método 4-2 del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó 4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-amina (205-5) en el mismo por 4-(5-cloro-1H-pirrolol[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-amina (205-124). Se preparó N⁴-(4-(5-cloro-1H-pirrolol[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (compuesto intermedio 403-A-124). CL-EM (ESI) m/z 467 [M+H]⁺.

EJEMPLO 5: Preparación de compuesto intermedio 506 (preparado según el Esquema 5)

El compuesto intermedio 506 se preparó mediante uno de los tres métodos: 5-1, 5-2 y 5-3, tal como se describe a continuación:

Método 5-1: preparado a través de los compuestos intermedios 503 y 504.

Método 5-2 (preparado a través de los compuestos intermedios 503 y 106):

Etapa 5-2a: preparación de 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 502-51): Se disolvió 5-cloro-N¹-metilbencén-1,2-diamina (501-51) (3,3 g, 21 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (150 ml) y se añadió trietilamina (4,4 ml, 31,5 mmoles, 1,5 eq.). La temperatura de la mezcla se redujo a 0°C y se añadió gota a gota lentamente trifosgeno (2,6 g, 8,4 mmoles, 0,4 eq.) en diclorometano (30 ml) bajo protección de nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar durante media hora y después se ajustó el pH de la reacción a 7~8 con carbonato sódico acuoso. Precipitó el sólido, que se filtró y se secó, proporcionando el producto 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (2,65 g, rendimiento: 69 %). CL-EM (ESI) m/z 183 [M+H]⁺.

Etapa 5-2b: preparación de 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 503-51): Se mezclaron 6-cloro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-51) (500 mg, 2,7 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de cesio (670 mg, 4,05 mmoles, 1,5 eq.) en N,N-dimetilformamida (70 ml), y después se añadió 2,4-dicloropirimidina (410 mg, 2,7 mmoles, 1,0 eq.) bajo protección de nitrógeno y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, se añadió una gran cantidad de agua y se precipitó el sólido, que se filtró y secó, proporcionando el producto 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (410 mg, rendimiento: 50 %). CL-EM (ESI) m/z 295 [M+H]⁺.

Etapa 5-2c: preparación de 5-cloro-1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 505-A-51): Se mezclaron 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-51) (240 mg, 0,81 mmoles, 1,0 eq.), N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metil-2-nitrobencén-1,4-diamina (106-A-11) (216 mg, 0,81 mmoles, 1,0 eq.), carbonato de cesio (528 mg, 1,62 mmoles, 2,0 eq.), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (40 mg, 0,04 mmoles, 0,05 eq.) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (48 mg, 0,08 mmoles, 0,1 eq.) en tolueno (50 ml). Bajo protección de nitrógeno, la reacción se introdujo en un baño de aceite precalentado a 110 °C y se sometió a agitación para reaccionar durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol: 300:1-150:1), proporcionando el producto 5-cloro-1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-

nitrofenilamino)pirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (150 mg, rendimiento: 35 %). CL-EM (ESI) *m/z* 527 [M+H]⁺.

Etapa 5-2d: preparación de 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-51): se mezclaron 5-cloro-1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (505-A-51) (150 mg, 0,28 mmoles, 1,0 eq.) y cloruro amónico (126 mg, 2,38 mmoles, 8,5 eq.) en etanol (30 ml) y agua (7 ml) y se calentaron a 50 °C. Se añadieron polvos de hierro reducido (125 mg, 2,24 mmoles, 8,0 eq.) y la mezcla se calentó a 80 °C para reaccionar durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, que se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente al vacío, dejando un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/MeOH: 150:1~50:1), proporcionando el producto 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (140 mg, rendimiento: 99 %). EM (ESI) *m/z* 497 [M+H]⁺.

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios (506-A-52, 506-A-53, 506-A-57, 506-A-99, 506-A-133, 506-A-135) de acuerdo con el método 5-2, excepto en que se sustituyó el compuesto intermedio 503-51 en el mismo por el compuesto intermedio 503 correspondiente.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-52: el método sintético fue similar al método 5-2 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (503-52). Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio 506-A-52). CL-EM (ESI) *m/z* 488 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-53: el método sintético fue similar al método 5-2 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-cloropirimidín-4-il)-5-metoxi-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (503-53). Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-metoxi-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-53). CL-EM (ESI) *m/z* 493 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-57: el método sintético fue similar al método 5-2 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-cloro-5-metoxipirimidín-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (503-57). Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)-5-metoxipirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-57). CL-EM (ESI) *m/z* 493 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-99: el método sintético fue similar al método 5-2 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-51) en el mismo se sustituyó por 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-ciclopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (503-99). Se preparó 1-(2-((5-Amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-ciclopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-99). CL-EM (ESI) *m/z* 523 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-133: el método sintético fue similar al método 5-2 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-cloro-5-metoxipirimidín-4-il)-3-isopropil-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-133). Se obtuvo 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-aminofenil)amino)-5-metoxipirimidín-4-il)-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-133). CL-EM (ESI) *m/z* 521 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-135: el método sintético fue similar al método 5-2 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 5-cloro-1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-cloro-5-(dimetilamino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (503-135). Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)-5-(dimetilamino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-135). CL-EM (ESI) *m/z* 534 [M+H]⁺.

Método 5-3: preparado a través de los compuestos intermedios 503 y 103.

Etapa 5-3a: preparación de 1-(3-metilbut-2-enilo)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 502-62): la o-nitroanilina (5 g, 36 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en N-metilpirrolidona (100 ml) y se le añadió carbonato de cesio (23 g, 72 mmoles, 2,0 eq.). Se añadió 1-bromo-3-metil-2-buteno (7 g, 46,8 mmoles, 1,3 eq.) gota a gota a la mezcla anterior y se calentó a 100 °C para reaccionar durante la noche. La reacción se desactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo que después se lavó con salmuera saturada varias veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando un aceite amarillo que finalmente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo=1/5~1/3), proporcionando el producto N¹-(3-metil-2-buten) bencén-1,2-diamina (501-62) (3 g, rendimiento: 40 %). CL-EM (ESI) *m/z* 207 [M+H]⁺.

Se disolvió el compuesto 501-62 (1,28 g, 7,2 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (100 ml) y al mismo se le añadió trietilamina (1,5 ml, 10,8 mmoles, 1,5 eq.). Bajo protección de nitrógeno, se añadió N,N'-carbonildiimidazol (3,5 g, 21,6 mmoles, 3,0 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C para reaccionar durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla fue extraída con diclorometano que seguidamente se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=200/1~100/1), proporcionando 1-(3-metilbut-2-enilo)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (1,3 g, rendimiento: 89 %). CL-EM (ESI) *m/z* 203 [M+H]⁺.

Etapa 5-3b: preparación de 1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enilo)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 503-62): 1-(3-metil-2-butén)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) (600 mg, 2,97 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de cesio (1,93 g, 5,94 mmoles, 2,0 eq.) se mezclaron en N, N-dimetilformamida (10 ml). Bajo protección de nitrógeno, se añadió 2,4-dicloropirimidina (659 mg, 4,45 mmoles, 1,5 eq.) y se sometió a agitación para reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, se añadió una gran cantidad de agua y se precipitó el sólido, que se filtró y secó, proporcionando el producto 1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enilo)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (755 mg, rendimiento: 81 %). CL-EM (ESI) *m/z* 315 [M+H]⁺.

Etapa 5-3c: preparación de 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 505-A-62): Se mezclaron 1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (350 mg, 1,27 mmoles, 1,0 eq.) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (103) (261 mg, 1,4 mmoles, 1,3 eq.) en isopropanol (60 ml) y después se añadió ácido clorhídrico (1,5 ml). La mezcla se sometió a agitación y se hizo reaccionar a 100 °C durante la noche. Tras completar la reacción, se redujo la temperatura hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo la concentración al vacío, proporcionando un sólido amarillo. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo, y después se añadió una solución de carbonato sódico saturado para neutralizar el ácido restante. La fase orgánica se concentró al vacío y se recristalizó a partir de éter de petróleo/acetato de etilo (10/1), proporcionando un sólido amarillo (213 mg, rendimiento: 41 %). CL-EM (ESI) *m/z* 465 [M+H]⁺. El compuesto obtenido anteriormente (213 mg, 0,458 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y después se añadió N,N-trimetiletildiamina (140 mg, 1,37 mmoles, 3,0 eq.) y N, N-diisopropiletilamina (177 mg, 1,37 mmoles, 3,0 eq.) al sistema. La reacción se sometió a agitación a 80 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, la temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada varias veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=200/1~100/1), proporcionando el producto 1-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido rojo (132 mg, rendimiento: 52 %). CL-EM (ESI) *m/z* 547 [M+H]⁺.

Etapa 5-3d: preparación de 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-62): Se mezclaron 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenilamino)pirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (505-A-62) (132 mg, 0,24 mmoles, 1,0 eq.) y cloruro amónico (108 mg, 2,04 mmoles, 8,5 eq.) en etanol (40 ml) y agua (10 ml) y se calentó a 50 °C. A continuación, se añadieron polvos de hierro reducido (108 mg, 1,92 mmoles, 8,0 eq.) y la mezcla se calentó a 80 °C para reaccionar durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se filtró, se concentró el filtrado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó rotativamente al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol=200/1~50/1), proporcionando el producto 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (110 mg, rendimiento: 88 %). CL-EM (ESI) *m/z* 517 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos intermedios (506-A-50, 506-A-63, 506-A-91, 506-A-98, 506-A-101, 506-A-102, 506-A-105, 506-A-118, 506-A-120, 506-A-125, 506-A-127, 506-A-128, 506-A-132, 506-A-138, 506-A-139) se prepararon según el método 5-3, excepto en que el compuesto intermedio 502-62 en el mismo se sustituyó por el compuesto intermedio 502 correspondiente.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-50: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por 6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-50). Se preparó 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-50). CL-EM (ESI) *m/z* 481 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-62: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62). Se preparó 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-62). CL-EM (ESI): *m/z* 517 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-63: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por 1-

ciclopropilmetil-1,3-dihidro-2H-benzo [d] imidazol-2-ona (502-63). Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)-3-(ciclopropilmetil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-63). CL-EM (ESI) m/z 503 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-91: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por 6-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-91). Se obtuvo 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-91). CL-EM (ESI) m/z 509 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-98: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por 1-ciclopropil-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-98). Se preparó 1-(2-((5-Amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-98). CL-EM (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-101: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por 3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ciano (502-101). Se preparó 1-(2-((5-Amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (compuesto intermedio 506-A-101). CL-EM (ESI) m/z 514 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-102: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por 1-ciclopropil-6-metoxi-1H-benzo [d] imidazol-2(3H)-ona (502-102). Se obtuvo 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)-3-ciclopropil-5-metoxi-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-102). CL-EM (ESI) m/z 519 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-105: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por 1-ciclopropilmetil-6-fluoro-1,3-dihidro-2H-benzo [d] imidazol-2(3H)-ona (502-105). Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidin-4-il)-3-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-105). CL-EM (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-118 (el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5): se añadió 4-fluoro-2-metil-5-nitroanilina (103-118) (340 mg, 2,0 mmoles, 1,0 eq.), 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (600 mg, 2,3 mmoles, 1,15 eq.) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml, 59,0 mmoles, 29,5 eq.) a isopropanol (100 ml) y después se hicieron reaccionar a 100 °C durante la noche. La temperatura se redujo hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo la neutralización con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, que seguidamente se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo=1/1), proporcionando 1-(2-(4-fluoro-2-metil-5-nitroanilino)pirimidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona en forma de un sólido blanco (120 mg, rendimiento: 15 %). CL-EM (ESI) m/z 395 [M+H]⁺. El sólido obtenido anteriormente (120 mg, 0,3 mmoles, 1,0 eq.), N,N,N'-trimetil-1,2-etanodiamina (0,08 ml, 0,6 mmoles, 2,0 eq.) y diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,6 mmoles, 2,0 eq.) se añadieron a tetrahidrofurano (30 ml), y se calentaron bajo reflujo y se sometieron a agitación durante la noche. La temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y la concentración se realizó en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, que seguidamente se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 1-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metil-5-nitrofenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (505-A-118) en forma de un sólido rojo (140 mg, rendimiento: 98,6 %). CL-EM (ESI) m/z 476 [M+H]⁺. El sólido obtenido anteriormente (140 mg, 0,3 mmoles, 1,0 eq.) y cloruro amónico (128 mg, 2,4 mmoles, 8,0 eq.) se añadieron a un líquido mixto de etanol (30 ml) y agua (6 ml) y se calentaron a 65 °C. A continuación, se añadieron polvos de hierro reducido (143 mg, 2,4 mmoles, 8,5 eq.) en porciones. La mezcla se calentó bajo reflujo para reaccionar durante 1 hora. La temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y se añadió diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol=40/1~15/1), proporcionando 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (506-A-118) (72 mg, rendimiento: 54 %). CL-EM (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-120: el método sintético fue similar al método 5-3 del Ejemplo 5 para la preparación del compuesto intermedio 506-A-118, excepto en que el compuesto 4-fluoro-2-metil-5-nitroanilina (103-118) en el mismo se sustituyó por 4-fluoro-2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitroanilina (103-120). Se preparó 1-(2-[[5-amino-4-[(2-(dimetilamino)etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]pirimidin-4-il]-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-120). CL-EM (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-125: el método sintético fue similar al método 5-3 del Ejemplo 5 para la preparación del compuesto intermedio 506-A-118, excepto en que el compuesto 4-fluoro-2-metil-5-nitroanilina (103-118) en el mismo se sustituyó por 4-fluoro-3-nitroanilina (103-125). Se preparó 1-(2-((3-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)amino)pirimidín-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-125). CL-EM (ESI) m/z 433 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-127: el método sintético fue similar al método 5-3 del Ejemplo 5 para la preparación del compuesto intermedio 506-A-118, excepto en que el compuesto 1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en el mismo se sustituyó por 1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. Se preparó 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilfenil)amino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-127). CL-EM (ESI) m/z 475 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-128: el método sintético fue similar al método 5-3 del Ejemplo 5 para la preparación del compuesto intermedio 506-A-125, excepto en que el compuesto 1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en el mismo se sustituyó por 1-(2-cloropirimidín-4-il)-3-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. Se preparó 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-aminofenil)amino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-128). CL-EM (ESI) m/z 461 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-132: el método sintético fue similar al método 5-3 del Ejemplo 5 para la preparación del compuesto intermedio 506-A-125, excepto en que el compuesto 4-fluoro-3-nitroanilina (103-125) en el mismo se sustituyó por 4-fluoro-2-isopropil-5-nitroanilina (103-132). Se obtuvo 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-isopropilfenil)amino)pirimidín-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (compuesto intermedio 506-A-132). CL-EM (ESI) m/z 475 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-138: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por el compuesto 1-isopropil-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-138). Se obtuvo 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-aminofenil)amino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-138). CL-EM (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

Preparación del compuesto intermedio 506-A-138: el método sintético era similar al método 5-3 del Ejemplo 5, excepto en que el compuesto 1-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (502-62) en el mismo se sustituyó por el compuesto 1-(2-cloropirimidín-4-il)-5-hidroxi-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H) (502-139). Se obtuvo 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-aminofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-hidroxi-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-139). CL-EM (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

EJEMPLO 6: Preparación de N-(5-((4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 5) (preparado según el Esquema 5)

Se añadieron N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) (90 mg, 0,26 mmoles, 1,0 eq.), trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmoles, 2,5 eq.), HATU (118 mg, 0,31 mmoles, 1,2 eq.) y ácido acrílico (602-3) (23 mg, 0,31 mmoles, 1,2 eq.) a diclorometano (15 ml) y se sometieron a agitación durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, la agitación se detuvo al detener la reacción y se añadió y repartió una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Se agrupó la fase orgánica y se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido y salmuera saturada en secuencia, se secó, se concentró al vacío y se purificó mediante CCF prep. (eluyente: diclorometano/metanol 25: 1), proporcionando N-(5-((4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo claro (25 mg, rendimiento: 17 %).

Los datos de caracterización del compuesto 5 fueron: CL-EM (ESI) m/z 554 [M+H]⁺; p.f.: 161-162 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,23 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,21 (s, 8H).

EJEMPLO 7: Preparación de N-(5-((4-(1H-indol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 5) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-6) (270 mg, 0,58 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(1H-indol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (35 mg, rendimiento: 12 %).

Los datos de caracterización del compuesto 6 fueron: CL-EM (ESI) m/z 516 [M+H]⁺; p.f.: 143,3-147,8 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, J = 19,9 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 34,2 Hz, 6H), 2,86 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,29 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).

EJEMPLO 8: Preparación de N-(5-((4-(1H-indol-1-il)-5-metilpirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 5) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-metilpirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (99 mg, 0,22 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)-5-metilpirimidín-2-il) amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (60 mg, rendimiento: 54.5 %).

Los datos de caracterización del compuesto 8 fueron: CL-EM (ESI) m/z 500 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 6,3, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,67 (d, J = 9,8 Hz, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,17 (s, 3H).

EJEMPLO 9: Preparación de N-(5-(5-(dimetilamino)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 5) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N⁴-(5-(dimetilamino)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-10) (216 mg, 0,4695 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-(5-(dimetilamino)-4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (60 mg, rendimiento: 19.2 %).

Los datos de caracterización del compuesto 10 fueron: CL-EM (ESI) m/z 529 [M+H]⁺; p.f.: 154-155 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 6,0, 3,3 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,47 (s, 6H), 2,29 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

EJEMPLO 10: Preparación de N-(5-(4-(1H-indol-1-il)-5-(metilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 11) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(metilamino)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-11) (216 mg, 0,4695 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-(4-(1H-Indol-1-il)-5-(metilamino)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (30 mg, rendimiento: 12,4 %).

Los datos de caracterización del compuesto 11 fueron: CL-EM (ESI) m/z 515 [M+H]⁺; p.f.: 154-156 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,14 (dt, J = 19,9, 7,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,81 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,26 (s, 2H), 2,19 (s, 6H).

EJEMPLO 11: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(5-metoxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 27) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N⁴-(4-(5-metoxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-27) (100 mg, 0,206 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(5-metoxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (67 mg, rendimiento: 59,98 %).

Los datos de caracterización del compuesto 27 fueron: CL-EM (ESI) m/z 516 [M+H]⁺. p.f.: 117-118 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,55 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 8,33 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,67 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 6,40 (dd, J = 16,2, 11,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,92 (s, 2H), 2,75 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 12: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 28) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N⁴-(4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-28) (400 mg, 0,9 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (230 mg, rendimiento: 51 %).

Los datos de caracterización del compuesto 28 fueron: CL-EM (ESI) m/z 504 [M+H]⁺. p.f.: 168-170 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,19 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 13: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(6-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 29) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N⁴-(4-(6-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-29) (162 mg, 0,36 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(6-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (60 mg, rendimiento: 33,15 %).

Los datos de caracterización del compuesto 29 fueron: CL-EM (ESI) m/z 504 [M+H]⁺. P.f.: 164-165 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 5,71 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,22 (s, 6H).

EJEMPLO 14: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(4-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 30) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N¹-(2-(dimetilamino)etil)-N⁴-(4-(4-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-30) (195 mg, 0,36 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(4-fluoro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (60 mg, rendimiento: 33,15 %).

Los datos de caracterización del compuesto 30 fueron: CL-EM (ESI) m/z 504 [M+H]⁺. P.f.: 165,5-166,5 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 27,4, 5,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 9,8, 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,35 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 15: Preparación de N-(5-((4-(5-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 31) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N⁴-(4-(5-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (300 mg, 0,65 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(5-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (85 mg, rendimiento: 25 %).

Los datos de caracterización del compuesto 31 fueron: CL-EM (ESI) m/z 520 [M+H]⁺. P.f.: 150-153 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,93 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 2,35 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H).

EJEMPLO 16: Preparación de N-(5-((4-(5-ciano-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 33) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-

(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-carbonitrilo (403-A-33) (100 mg, 0,394 mmoles, 1 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(5-ciano-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil) amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (35 mg, rendimiento: 31,53 %).

Los datos de caracterización del compuesto 33 fueron: CL-EM (ESI) m/z 511 [M+H]⁺. P.f.: 127-128 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,32 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 17: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)-metil-amino)-4-metoxi-5-[4-(5-nitro-indol-1-il)-pirimidín-2-ilamino]-fenil)-acrilamida (compuesto 34) (preparado según el Esquema 6)

Se disolvió N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metil-N⁴-(4-(5-nitro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)bencén-1,2,4-triamina (403-A-34) (0,13 g, 0,27 mmoles) y trietilamina (55 mg, 0,55 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y se enfrió a -70 °C. A continuación, se añadió gota a gota lentamente cloruro de acrililoilo (25 mg, 0,27 mmoles), bajo agitación. La mezcla se hizo reaccionar a -70 °C durante 2 horas y se añadió metanol (1 ml) y agua (15 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (15 ml) tres veces y la fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano/metanol=10:1), proporcionando N-(2-((2-(dimetilamino)etil)-metil-amino)-4-metoxi-5-[4-(5-nitro-indol-1-il)-pirimidín-2-ilamino]-fenil)-acrilamida en forma de un sólido amarillo (90 mg, rendimiento: 62,2 %).

Los datos de caracterización del compuesto 34 fueron: CL-EM (ESI) m/z 531 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,53 (m, 4H), 8,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 5,71 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 18: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-hidroxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 36) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-ol (403-A-36) (111 mg, 0,394 mmoles, 1 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-hidroxi-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (55 mg, rendimiento: 44,12 %).

Los datos de caracterización del compuesto 36 fueron: CL-EM (ESI) m/z 502 [M+H]⁺. P.f.: 218-219 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,53 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,39 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H).

EJEMPLO 19: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-(2-hidroxietoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 37) (preparado según el Esquema 6)

N⁴-(4-(5-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-37) (320 mg, 0,41 mmoles, 1,0 eq.), trietilamina (0,1 ml, 0,8 mmoles, 2,0 eq.), HATU (182 mg, 0,48 mmoles, 1,2 eq.) y ácido acrílico (35 mg, 0,48 mmoles, 1,2 eq.) se añadieron en diclorometano (25 ml) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A continuación, se detuvo la agitación al detener la reacción y se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se repartió la mezcla. La fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Se agrupó la fase orgánica y se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido y salmuera saturada en secuencia, se secó, se concentró al vacío y se purificó mediante CCF prep. (eluyente: diclorometano/metanol 40:1 a 15:1), proporcionando N-(5-((4-(5-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (200 mg, rendimiento: 62 %). EM (ESI) m/z 784 [M+H]⁺.

El compuesto obtenido anteriormente (200 mg, 0,25 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió TBAF (300 mg, 1,15 mmoles, 4,6 eq.) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, que después se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano que seguidamente se lavó con agua seis veces, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 40/1~15/1), proporcionando N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-(2-hidroxietoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (30 mg, rendimiento: 22 %).

Los datos de caracterización del compuesto 37 fueron: CL-EM (ESI) m/z 546 [M+H]⁺. p.f.: 65-67 °C; RMN ¹H (500

MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,55 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 8,32 (dd, J = 28,8, 7,0 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 13,9, 8,1 Hz, 3H), 6,68 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,40 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 20: Preparación de N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 38) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N⁴-(4-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-38) (140 mg, 0,206 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (30 mg, rendimiento: 19 %).

Los datos de caracterización del compuesto 38 fueron: CL-EM (ESI) m/z 560 [M+H]⁺. p.f.: 59-61°C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,09 (s, 3H), 6,69 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,73 (d, J = 54,8 Hz, 7H), 2,95 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,25 (s, 6H).

EJEMPLO 21: Preparación de N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-(hidroximetil)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 39) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por (1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-il)metanol (403-A-38) (120 mg, 0,394 mmoles, 1 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-(hidroximetil)-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (25 mg, rendimiento: 19 %).

Los datos de caracterización del compuesto 39 fueron: CL-EM (ESI) m/z 516 [M+H]⁺. p.f.: 67-68 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,35 (d, J = 26,2 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,08 (d, J = 26,0 Hz, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,19 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,22 (s, 6H).

EJEMPLO 22: Preparación de 1-(2-((5-acrilamido-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-carboxamida (compuesto 41) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el EJEMPLO 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-carboxamida (100 mg, 0,21 mmoles, 1 eq.). Se obtuvo 1-(2-((5-acrilamido-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-1H-indol-5-carboxamida en forma de un sólido de color beige (60 mg, rendimiento: 54.3 %).

Los datos de caracterización del compuesto 41 fueron: CL-EM (ESI) m/z 529 [M+H]⁺. p.f.: 121,3-125,1 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 23: Preparación de N-(5-((4-(3-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 46) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N⁴-(4-(3-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-46) (216 mg, 0,46 mmoles, 1 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(3-cloro-1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo pálido (50 mg, rendimiento: 29 %).

Los datos de caracterización del compuesto 46 fueron: CL-EM (ESI) m/z 520 [M+H]⁺. p.f.: 142-144°C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,22 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,72 (d, J = 29,5 Hz, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

EJEMPLO 24: Preparación de N-(5-(4-(5-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 51) (preparado según el Esquema 7)

Se disolvió 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-51) (140 mg, 0,28 mmoles, 1,0 eq.), trietilamina (57 mg, 0,56 mmoles, 2,0 eq.) y hexafluorofosfato de 2-(azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (117 mg, 0,308 mmoles, 1,1 eq.) en diclorometano (25 ml) y, a continuación, se añadió ácido acrílico (22 mg, 0,308 mmoles, 1,1 eq.) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de la reacción durante media hora, se añadió agua (30 ml) y se extrajo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano/metanol: 500: 1~150: 1), proporcionando N-(5-(4-(5-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de sólido beige (23 mg, rendimiento: 14,8 %).

Los datos de caracterización del compuesto 51 fueron: CL-EM (ESI) m/z 551 [M+H]⁺. p.f.: 70-71 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 25: Preparación de N-(5-((4-(5-ciano-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 52) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 24, excepto en que 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (506-A-52) (65,4 mg, 0,134 mmoles, 1 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(5-Ciano-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (40 mg, rendimiento: 55,06 %).

Los datos de caracterización del compuesto 52 fueron: CL-EM (ESI) m/z 542 [M+H]⁺. p.f.: 183-185 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,41 (dd, J = 16,7, 10,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 26: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(5-metoxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 53) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 24, excepto en que 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-metoxi-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-53) (170 mg, 0,35 mmoles, 1 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(5-metoxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (80 mg, rendimiento: 42 %).

Los datos de caracterización del compuesto 53 fueron: CL-EM (ESI) m/z 547 [M+H]⁺. p.f.: 75-87 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 2H), 6,18 (dd, J = 17,0, 1,6 Hz, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,76 (t, J = 8,5 Hz, 6H), 3,34 (s, 3H), 2,92 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 27: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((5-metoxi-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 57) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 24, excepto en que 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)-5-metoxipirimidín-4-il)-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-57) (400 mg, 0,81 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((5-metoxi-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (15 mg, rendimiento: 45,08 %).

Los datos de caracterización del compuesto 57 fueron: CL-EM (ESI) m/z 547 [M+H]⁺. p.f.: 168-172 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,37 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 9,0 Hz, 6H), 3,37 (s, 3H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H).

EJEMPLO 28: Preparación de (E)-N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)but-2-enamida (compuesto 66) (preparado según el Esquema 6)

Se disolvieron ácido (E)-but-2-enoico (602-66) (24 mg, 0,277 mmoles, 1,2 eq.), trietilamina (58,3 mg, 0,58 mmoles, 2,5 eq.) y HATU (114 mg, 0,3 mmoles, 1,3 eq.) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitación durante media hora, se añadió gota a gota N⁴-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-1) (100 mg, 0,232 mmoles, 1 eq.) a la reacción y se sometió a agitación durante 1 hora. La solución de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 80/1), proporcionando (E)-N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)but-2-enamida (50 mg, 0,1 mmoles, rendimiento: 43,1 %).

Los datos de caracterización del compuesto 66 fueron: CL-EM (ESI) m/z 500 [M+H]⁺. p.f.: 150,2-152,8 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,57 (d, J = 20,3 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (m, 4H), 6,74 (m, 2H), 6,07 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,35 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 29: Preparación de (E)-N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)pent-2-enamida (compuesto 67) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 28, excepto en que el ácido (E)-but-2-enoico (602-66) en el mismo se sustituyó por ácido trans-2-pentenoico (602-67) (26 mg, 0,25 mmoles, 1,2 eq.). Se obtuvo (E)-N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)pent-2-enamida en forma de un sólido ligeramente amarillo (19 mg, rendimiento: 18 %).

Los datos de caracterización del compuesto 67 fueron: CL-EM (ESI) m/z 514 [M+H]⁺. p.f.: 124,3-126,2 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 35,6, 16,6, 9,3 Hz, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,08 (dd, J = 17,2, 10,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 22,1, 15,0 Hz, 8H), 1,23 (s, 2H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 30: Preparación de N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)metacrilamida (compuesto 68) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 28, excepto en que el ácido (E)-but-2-enoico (602-66) en el mismo se sustituyó por ácido metacrílico (602-68) (24 mg, 0,28 mmoles, 1,2 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)metacrilamida en forma de un sólido de color beige (70 mg, rendimiento: 60 %).

Los datos de caracterización del compuesto 68 fueron: CL-EM (ESI) m/z 500 [M+H]⁺. p.f.: 145,7-147,1 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,17 (s, 8H), 1,97 (s, 3H).

EJEMPLO 31: Preparación de (E)-N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (compuesto 69) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 28, excepto en que el ácido (E)-but-2-enoico (602-66) en el mismo se sustituyó por hidrocloreuro de ácido trans-4-dimetilaminocrotónico (602-69) (37 mg, 0,22 mmoles, 1,2 eq.). Se obtuvo (E)-N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida en forma de un sólido marrón (40 mg, rendimiento: 40 %).

Los datos de caracterización del compuesto 69 fueron: CL-EM (ESI) m/z 543 [M+H]⁺. p.f.: 116,2-118,1 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,50 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (d, J = 44,8 Hz, 4H), 6,72 (d, J = 41,2 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,22 (s, 6H).

EJEMPLO 32: Preparación de (E)-N-(5-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)-4-(piperidin-1-il)but-2-enamida (compuesto 70) (preparado según el Esquema 6)

Se disolvió N⁴-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-1) (145 mg, 0,336 mmoles, 1,0 eq.) en MeCN (30 ml). Se añadieron secuencialmente N, N-diisopropiletilamina (87 mg, 0,672 mmoles, 2,0 eq.), HATU (128 mg, 0,336 mmoles, 1,0 eq.) y ácido (E)-4-(piperidin-1-il)but-2-enoico (602-70) (100 mg, en bruto) y la mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Después de completar la reacción, se añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico para desactivar la reacción y se extrajo con diclorometano (3x80 ml). La fase orgánica se agrupó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 60:1 a 15:1), proporcionando

((E)-N-(5-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)-4-(piperidin-1-il)but-2-enamida en forma de sólido gris (60 mg, rendimiento: 30,6 %).

Los datos de caracterización del compuesto 70 fueron: EM (ESI) m/z 583 $[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (m, 3H), 8,13 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,42 (s, 12H), 1,54 (s, 4H), 1,40 (s, 2H).

EJEMPLO 33: Preparación de (N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)but-2-enamida) (compuesto 73) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 28, excepto en que el ácido (E)-but-2-enoico (602-66) se sustituyó por ácido 2-butinoico (604-73) (21 mg, 0,25 mmoles, 1,2 eq.), y se obtuvo N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)but-2-enamida en forma de un sólido ligeramente amarillo (48 mg, rendimiento: 46 %).

Los datos de caracterización del compuesto 73 fueron: CL-EM (ESI) m/z 498 $[M+H]^+$. p.f.: 189,7-191,8 °C; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 8,11 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13 (m, 4H), 6,77 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,31 (d, $J = 24,4$ Hz, 8H), 2,03 (s, 3H).

EJEMPLO 34: Preparación de (N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)pent-2-enamida) (compuesto 74) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 28, excepto en que el ácido (E)-but-2-enoico (602-66) en el mismo se sustituyó por ácido 2-pentinoico (602-67) (25 mg, 0,25 mmoles, 1,2 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)pent-2-enamida en forma de un sólido ligeramente amarillo (27 mg, rendimiento: 25 %).

Los datos de caracterización del compuesto 74 fueron: CL-EM (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$. p.f.: 149,4-151,7 °C; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 8,11 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13 (m, 4H), 6,77 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,41 (dt, $J = 27,1, 13,5$ Hz, 8H), 1,24 (s, 2H), 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

EJEMPLO 35: Preparación de (N-(5-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida) (compuesto 77) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-6-metoxibencén-1,3-diamina (403-C-77) (179 mg, 0,416 mmoles, 1,0 eq.); se obtuvo N-(5-(4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (45 mg, rendimiento: 22 %).

Los datos de caracterización del compuesto 77 fueron: CL-EM (ESI) m/z 484 $[M+H]^+$. p.f.: 81-83 °C; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (dt, $J = 19,2, 7,2$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 17,1, 10,2$ Hz, 1H), 6,20 (m, 2H), 5,66 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,97 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,09 (s, 6H).

EJEMPLO 36: Preparación de (S)-N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida) (compuesto 78) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por (S)-N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-6-metoxibencén-1,3-diamina (403-C-78) (130 mg, 0,293 mmoles, 1,0 eq.); se obtuvo (S)-N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (100 mg, rendimiento: 68,49 %).

Los datos de caracterización del compuesto 78 fueron: CL-EM (ESI) m/z 498 $[M+H]^+$. p.f.: 161-162 °C; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,51 (m, 2H), 6,17 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (dd, $J = 15,9, 9,0$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 16,5, 7,4$ Hz, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,09 (s, 1H), 1,74 (dd, $J = 20,0, 10,1$ Hz, 1H).

EJEMPLO 37: Preparación de (R)-N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida) (compuesto 79) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N1-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se substituyó por (R)-N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-6-metoxibencén-1,3-diamina (403-C-79) (135 mg, 0,305 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo (R)-N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (69 mg, rendimiento: 56,67 %).

Los datos de caracterización del compuesto 79 fueron: CL-EM (ESI) m/z 498 [M+H]⁺. p.f.: 161-162 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,51 (m, 2H), 6,17 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (dd, J = 15,9, 9,2 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 16,3, 7,3 Hz, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,09 (s, 1H), 1,74 (dd, J = 20,4, 9,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 38: Preparación de N-(5-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(pirrolidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida (compuesto 80) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N1-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se substituyó por N⁴-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metil-N¹-(2-(pirrolidín-1-il)etil)bencén-1,2,4-triamina (403-B-80) (169 mg, 0,369 mmoles, 1,0 eq.); se obtuvo N-(5-(4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(pirrolidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (25 mg, rendimiento: 13,3 %).

Los datos de caracterización del compuesto 80 fueron: CL-EM (ESI) m/z 512 [M+H]⁺. p.f.: 151-153 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 30,8, 17,7, 11,4 Hz, 4H), 6,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,19 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,73 (s, 4H).

EJEMPLO 39: Preparación de N-{5-(4-indol-1-il-pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-[metil-(2-morfolín-4-il-etil)-amino]-fenil}-acrilamida (compuesto 82) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se substituyó por N⁴-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi-N¹-metil-N¹-(2-morfolín-4-il-etil)bencén-1,2,4-triamina (403-B-82) (0,12 g, 0,25 mmoles). Se obtuvo N-{5-(4-Indol-1-il-pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-[metil-(2-morfolín-4-il-etil)-amino]-fenil}-acrilamida en forma de un sólido amarillo (25 mg, rendimiento: 13,3 %).

Los datos de caracterización del compuesto 82 fueron: CL-EM (ESI) m/z 528 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 8,12 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,41 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 4H).

EJEMPLO 40: Preparación de N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida (compuesto 84) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N1-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se substituyó por N¹-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-6-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)bencén-1,3-diamina (403-C-84) (180 mg, 0,41 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(1H-Indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo pálido (40 mg, rendimiento: 20 %).

Los datos de caracterización del compuesto 84 fueron: CL-EM (ESI) m/z 484 [M+H]⁺. p.f.: 204-205 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,91 (s, 4H), 2,58 (s, 4H), 2,28 (s, 3H).

EJEMPLO 41: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 20) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N1-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se substituyó por N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N⁴-(4-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-20) (132 mg, 0,286 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (90 mg, rendimiento: 61,05 %).

Los datos de caracterización del compuesto 20 fueron: CL-EM (ESI) m/z 517 [M+H]⁺. p.f.: 177-178 °C; RMN ¹H (500

MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 6,18 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

5 *EJEMPLO 42: Preparación de N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil) amino)-5-((4-(5-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 50) (preparado según el Esquema 7)*

Etapa 42a: preparación de 5-fluoro-N¹-metilbencén-1,2-diamina (compuesto intermedio 501-50): Bajo una condición de baño de hielo, se disolvió 2,4-difluoronitrobenzoceno (10 g, 62,9 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (150 ml) y a continuación se añadió solución acuosa al 40 % de metilamina (9,8 g, 125 mmoles, 2,0 eq.) gota a gota rápidamente. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas y la comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado. Se añadió éter de petróleo (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la reacción, se lavó con agua, ácido clorhídrico 2 mol/l, solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó rotativamente, proporcionando 5-fluoro-N-metil-2-nitroanilina en forma de un sólido amarillo (10,7 g, rendimiento: 100 %). Los datos de caracterización del compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 171 [M+H]⁺. El compuesto obtenido anteriormente (10,5 g, 61,8 mmoles, 1,0 eq.), polvos de hierro (17,3 g, 309 mmoles, 5,0 eq.), cloruro amónico (16,5 g, 309 mmoles, 5,0 eq.) y agua (50 ml) se disolvieron en etanol (200 ml) y se introdujeron en un baño de aceite a 85 °C y se hicieron reaccionar durante 3 horas. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado, y esta se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (200 ml) y después se añadió diclorometano (200 ml), se sometió a agitación durante 5 min, se filtró a través de Celite y se repartió el filtrado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el solvente se evaporó rotativamente, proporcionando 5-fluoro N¹-metilbencén-1,2-diamina en forma de un producto líquido rojo (8,5 g, rendimiento: 98,2 %). Los datos de caracterización o

Etapa 42b: preparación de 6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 502-50): Se disolvió 5-fluoro-N¹-metilbencén-1,2-diamina (501-50) (4,2 g, 30,0 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (100 ml) y después se añadió trietilamina (6,1 g, 60,0 mmoles, 2,0 eq.). Bajo protección de nitrógeno, la reacción se enfrió a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo y después se añadió trifosgeno (3,1 g, 10,5 mmoles, 0,35 eq.) en diclorometano (50 ml) gota a gota a la mezcla de reacción anterior, a la vez que se controlaba la temperatura a un nivel inferior a 5 °C. Después de la adición, la mezcla se hizo reaccionar durante aproximadamente media hora a la vez que se controlaba la temperatura a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado y se añadió metanol (30 ml) y se sometió a agitación durante 10 minutos y después se vertió en agua (100 ml) y se repartió. La fase acuosa se extrajo con diclorometano/metanol=3/1 (100 ml). Se agrupó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente. Se añadió diclorometano (100 ml) al residuo, formando cristales que se filtraron, y la torta de filtración se lavó con diclorometano y se secó al vacío, proporcionando 6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido rosado (4,2 g, rendimiento: 84,0 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 167 [M+H]⁺.

Etapa 42c: preparación de 1-(2-cloropirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 503-50): Se disolvieron 6-fluoro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (7,0 g, 42,2 mmoles, 1,0 eq.) y 2,4-dicloropirimidina (9,4 g, 63,3 mmoles, 1,5 eq.) en DMF (200 ml) y a la mezcla se añadió carbonato de cesio (20,7 g, 63,3 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla se hizo reaccionar durante 4 horas a la vez que se controlaba la temperatura a un nivel inferior a 20 °C con un baño de hielo y después se vertió en agua (600 ml), se sometió a agitación durante 30 minutos (se enfrió a la temperatura ambiente) y se filtró. El residuo se lavó con agua, éter de petróleo (200 ml) y metanol (200 ml). Se recolectó el sólido y se formó una suspensión en éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 (150 ml) con calor. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los cristales precipitaron por completo y se filtraron. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 y se secó, proporcionando 1-(2-cloropirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido blanco (10,1 g, rendimiento: 86,3 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 279 [M+H]⁺.

Etapa 42d: preparación de 1-(2-((4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 505-A-50): Se disolvieron 1-(2-Cloropirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-50) (10 g, 35,9 mmoles, 1,0 eq.) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (103) (7,3 g, 39,5 mmoles, 1,1 eq) en isopropanol (400 ml) y a la mezcla se añadió ácido clorhídrico concentrado (8 ml) gota a gota. La mezcla se calentó a 85 °C y se hizo reaccionar durante 48 horas. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado y se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml). Se ajustó el pH a >8 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (2 mol/l) y se sometió a agitación durante 10 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con metanol y acetato de etilo y se secó al vacío, proporcionando el producto 1-(2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilino)pirimidín-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de sólido amarillo claro (12,0 g, rendimiento: 77,9 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 429 [M+H]⁺. El compuesto obtenido anteriormente (6,5 g, 15,2 mmoles, 1,0 eq.), N,N,N-trimetiletildiamina (3,1 g, 30,4 mmoles, 2,0 eq.) y N,N-diisopropiletildiamina (5,9 g, 45,6 mmoles, 3,0 eq.) se disolvieron en tetrahidrofurano (100 ml), y después se añadió N-metilpirrolidona (20 ml). Se calentó el sistema de reacción bajo reflujo y se sometió a agitación para reaccionar durante 18 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (100 ml), que seguidamente se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó rotativamente el solvente, proporcionando un producto en bruto en forma de un sólido amarillo. El producto en bruto se suspendió en metanol y se filtró. La torta de filtración se lavó con metanol,

proporcionando 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de sólido amarillo (7,0 g, rendimiento: 90,9 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 511 [M+H]⁺.

5 Etapa 42e: preparación de 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-50): se disolvieron 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (505-A-50) (7,0 g, 13,7 mmoles, 1,0 eq.), polvos de hierro (3,8 g, 68,5 mmoles, 5,0 eq.), cloruro amónico (3,7 g, 68,5 mmoles, 5,0 eq.) y agua (20 ml) en etanol (100 ml), y se calentaron a 85 °C para la reacción durante 3 horas. La comprobación mediante CL-EM indicó que la reacción había finalizado y se obtuvo 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona. Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 481 [M+H]⁺.

15 Etapa 42f: preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 50): método 1: la solución de reacción de 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxianilino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-50) obtenida anteriormente se enfrió a aproximadamente 0 °C en un baño de hielo y sal, y después se añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (3,5 g, 27,4 mmoles, 2,0 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de la adición, la reacción se sometió a agitación durante 30 minutos a la vez que se controlaba la temperatura aproximadamente en 0 °C. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción no había finalizado y se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,3 g, 41,1 mmoles, 3,0 eq.). Después de someter a agitación durante 10 minutos, se añadió cloruro de 3-cloropropionilo adicional (3,5 g, 27,4 mmoles, 2,0 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de la adición, la reacción se sometió a agitación durante aproximadamente 30 minutos a la vez que se controlaba la temperatura n aproximadamente 0 °C. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado y a continuación se añadió agua (200 ml) y diclorometano (200 ml), se sometió a agitación durante 10 minutos y a continuación se filtró sobre Celite en un embudo de Bush. Se repartió el filtrado y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas se agruparon y se evaporaron rotativamente, proporcionando un residuo blanquecino que se suspendió en acetato de etilo (100 ml), se filtró y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un compuesto intermedio blanco. El compuesto intermedio se disolvió en acetonitrilo (100 ml), y a continuación se añadió trietilamina (10 ml) y la reacción se sometió a reflujo durante 18 horas. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml), y se sometió a agitación durante 1 hora para permitir que el sólido precipitase completamente y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y éter de petróleo. La torta de filtración se disolvió en diclorometano (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el solvente se evaporó rotativamente, proporcionando al producto N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (4,7 g, rendimiento: 75,1 %). Método 2: se disolvió 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxianilino)5-fluoro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-50) (100 mg, 0,21 mmoles, 1 eq.) y hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (103 mg, 0,27 mmoles, 1,3 eq.) y trietilamina (64 mg, 0,63 mmoles, 3 eq.) en diclorometano (20 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota lentamente ácido acrílico (18 mg, 0,252 mmoles, 1,2 eq.) en diclorometano (10 ml). Después de someter a agitación durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol=100:1), proporcionando N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-fluoro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (80 mg, rendimiento: 71,4 %).

Los datos de caracterización del compuesto 50 fueron: CL-EM (ESI): m/z 535 [M+H]⁺. p.f.: 208-210 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,65 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 17,0, 1,9 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,34 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).

EJEMPLO 43: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(3-(3-metilbut-2-enil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 62) (preparado según el Esquema 7)

55 El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 24, excepto en que 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-3-(3-metilbut-2-enil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-62) (110 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxi-5-((4-(3-(3-metilbut-2-enil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (60 mg, rendimiento: 49 %).

Los datos de caracterización del compuesto 62 fueron: CL-EM (ESI) m/z 571 [M+H]⁺. p.f.: 187-188 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,39 (dd, J = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J =

10,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,37 (d, $J = 28,5$ Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,80 (d, $J = 20,1$ Hz, 3H), 1,68 (s, 3H).

5 *EJEMPLO 44: Preparación de N-(5-((4-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 63) (preparado según el Esquema 7)*

10 El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 24, excepto en que 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-51) en el mismo se sustituyó por 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-3-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-63) (529 mg, 1,05 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color crema (300 mg, rendimiento: 51,4 %).

15 Los datos de caracterización del compuesto 63 fueron: CL-EM (ESI) m/z 557 $[M+H]^+$. p.f.: 68-72 °C; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 16,9, 10,2$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,77 (m, 5H), 2,91 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 0,47 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).

20 *EJEMPLO 45: Preparación de (E)-N-(5-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metilfenil)-4-metoxibut-2-enamida (compuesto 71) (preparado según el Esquema 6)*

25 Se disolvió N^4 -(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)- N^1 -(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi- N^1 -metilbencén-1,2,4-triamina (403-1) (200 mg, 0,464 mmoles, 1,0 eq.) en acetonitrilo (50 ml) y N,N-diisopropiletilamina (120 mg, 0,928 mmoles, 2,0 eq.); se añadieron en secuencia ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (602-71) (92 mg, 0,5568 mmoles, 1,2 eq.) y hexafluorofosfato de 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (211 mg, 0,5568 mmoles, 1,2 eq.) y después se sometieron a agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Las capas orgánicas se agruparon y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 50:1 a 30:1) proporcionando (E)-N-(5-((4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metilfenil)-4-bromobut-2-enamida en forma de aceite amarillo (200 mg, rendimiento: 74,5 %). EM (ESI) m/z 578 $(M+1)^+$. El compuesto obtenido anteriormente (200 mg, 0,346 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en metanol (25 ml) y después se añadió metóxido sódico (38 mg, 0,692 mmoles, 2,0 eq.) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se extrajo con diclorometano (100 ml x3). Las capas orgánicas se agruparon y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 50:1 a 30:1), proporcionando (E)-N-(5-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metilfenil)-4-metoxibut-2-enamida en forma de sólido amarillo (40 mg, rendimiento: 21 %).

35 Los datos de caracterización del compuesto 71 fueron: CL-EM (ESI) m/z 530 $[M+H]^+$. p.f.: 193-200 °C; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,51 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 2,64 (m, 11H).

40 *EJEMPLO 46: Preparación de N-(5-(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(piperidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida (compuesto 81) (preparado según el Esquema 6)*

45 El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N^4 -(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)- N^1 -(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi- N^1 -metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N^4 -(4-(1H-indol-1-il)pirimidín-2-il)-5-metoxi- N^1 -metil- N^1 -(2-(piperidín-1-il)etil)bencén-1,2,4-triamina (150 mg, 0,318 mmoles, 1,0 eq.) (403-B-81). Se obtuvo N-(5-(4-(1H-Indol-1 -il)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxi-2-(metil(2-(piperidín-1-il)etil)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (25 mg, rendimiento: 10,3 %).

50 Los datos de caracterización del compuesto 81 fueron: CL-EM (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$. p.f.: 131-136 °C; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (m, 3H), 8,12 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 16,8, 10,2$ Hz, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,03 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,35 (m, 6H), 1,49 (s, 4H), 1,36 (d, $J = 19,9$ Hz, 2H).

55 *EJEMPLO 47: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(5-fluoro-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 91) (preparado según el Esquema 7)*

60 Etapa 47a: preparación de 5-fluoro- N^1 -isopropilbencén-1,2-diamina (compuesto intermedio 501-91): Se disolvieron 2,4-difluoronitrobenzoceno (10 g, 62,9 mmoles, 1,0 eq.), isopropilamina (4,8 g, 81,8 mmoles, 1,5 eq.) y carbonato de

potasio (17,4 g, 125,8 mmoles, 2,0 eq.) en DMF (150 ml) y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado y se vertió en agua (400 ml) y se sometió a agitación durante 30 minutos para permitir que los cristales precipitasen por completo. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con agua. La torta de filtración se recolectó y se secó al vacío, proporcionando el producto 5-fluoro-N-isopropil-2-nitroanilina en forma de un sólido amarillo (11,5 g, rendimiento: 92,4 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 199 [M+H]⁺. El compuesto obtenido anteriormente (6,1 g, 62,9 mmoles, 1,0 eq.), polvos de hierro (8,6 g, 154 mmoles, 5,0 eq.), cloruro amónico (8,2 g, 154 mmoles, 3,0 eq.) y agua (20 ml) se disolvieron en etanol (100 ml). Bajo condiciones de protección con nitrógeno, la reacción se calentó a 85 °C y hizo reaccionar durante 3 horas. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado. La temperatura de la solución de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente, y la solución de reacción se vierte en agua (200 ml) y a continuación se añadió diclorometano (200 ml). La mezcla se sometió a agitación durante 5 minutos y se filtró a través de Celite y se repartió el filtrado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el solvente se evaporó rotativamente, proporcionando al producto 5-fluoro-N¹-isopropilbencén-1,2-diamina en forma de un aceite rojo (11,5 g, rendimiento: 92,4 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 169 [M+H]⁺.

Etapa 47b: preparación de 6-fluoro-1-isopropil-1H-benzo [d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 502-91): Se disolvió 5-fluoro-N¹-isopropilbencén-1,2-diamina (501-91) (4,5 g, 26,8 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (100 ml) y se añadió trietilamina (5,5 g, 53,6 mmoles, 2,0 eq.). Bajo protección de nitrógeno, la temperatura de reacción se redujo hasta aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota trifosgeno (2,8 g, 9,38 mmoles, 0,35 eq.) en diclorometano (50 ml) a la mezcla de reacción anterior con el control de la temperatura a menos de 5°C. Después de la adición, la mezcla se hizo reaccionar durante aproximadamente media hora a la vez que se controlaba la temperatura en aproximadamente 0°C en un baño de hielo. La comprobación de CL-EM indicó la finalización de la reacción y se añadió metanol (30 ml) y se sometió a agitación durante 10 minutos para desactivar la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó rotativamente, proporcionando el producto 6-fluoro-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido marrón (4,6 g, rendimiento: 88,5 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 195 [M+H]⁺.

Etapa 47c: preparación de 1-(2-cloropirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 503-91): Se disolvieron 6-fluoro-1-isopropil-1H-benzo [d]imidazol- 2(3H)-ona (502-91) (4,6 g, 23,7 mmoles, 1,0 eq.) y 2,4-dicloropirimidina (5,3 g, 35,6 mmoles, 1,5 eq.) en DMF (80 ml) y a continuación se añadió carbonato de cesio (11,6 g, 35,6 mmoles, 1,5 eq.) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción en agua (100 ml) y se sometió a agitación durante 30 minutos (enfriada a temperatura ambiente), se filtró y el residuo se lavó con agua y éter de petróleo (200 ml). Se recolectó el sólido y se suspendió en metanol (100 ml), se filtró y la torta de filtración se lavó con metanol. Se recolectó el sólido y se secó al vacío, proporcionando el producto 1-(2-cloropirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido rosa (6,1 g, rendimiento: 83,6 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 307 [M+H]⁺.

Etapa 47d: preparación de 1-(2-((4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 505-A-91): Se disolvieron 1-(2-cloropirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (503-91) (2,8 g, 9,13 mmoles, 1,0 eq.) y 4-fluoro-2-metoxi-5-nitroanilina (103) (1,87 g, 10,0 mmoles, 1,1 eq.) en alcohol isopropílico (100 ml) y a continuación se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml) y se calentó a 85 °C para la reacción durante 18 horas. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado y la temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y se realizó la filtración. La torta filtrante se lavó con éter de petróleo (100 ml). Se recolectó el sólido y se secó al vacío, proporcionando el producto 1-(2-((4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de sólido amarillo terroso (3,4 g, rendimiento: 81,0 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 457 [M+H]⁺. Se disolvieron en tetrahidrofurano (80 ml) el compuesto obtenido anteriormente (3,4 g, 7,46 mmoles, 1,0 eq.), N,N,N-trimetiletildiamina (1,5 g, 14,92 mmoles, 2,0 eq.) y N,N-diisopropiletildiamina (2,9 g, 22,38 mmoles, 3,0 eq.). El sistema de reacción se calentó bajo reflujo para reaccionar durante 18 horas. La temperatura de reacción se redujo hasta la temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo (100 ml), que después se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó rotativamente, proporcionando 1-(2-((4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido amarillo (3,7 g, rendimiento: 92,5 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 539 [M+H]⁺.

Etapa 47e: preparación de 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (compuesto intermedio 506-A-91): Se disolvieron 1-(2-((4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-nitrofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (505-A-91) (3,7 g, 6,88 mmoles, 1,0 eq.), polvos de hierro (1,9 g, 34,4 mmoles, 5,0 eq.), cloruro amónico (1,8 g, 34,4 mmoles, 3,0 eq.) y agua (12 ml) en etanol (60 ml) y se calentaron a 85 °C para la reacción durante 3 horas. La comprobación mediante CL-EM indicó que la reacción había finalizado, proporcionando 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (11,5 g, rendimiento: 92,4 %). Los datos de caracterización de dicho compuesto fueron: CL-EM (ESI) m/z 509 [M+H]⁺.

Etapa 47f: preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(5-fluoro-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 91):

Método 1: la solución de reacción de 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) obtenida anteriormente se enfrió a aproximadamente 0 °C con un baño de hielo y sal y después se añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (1,8 g, 13,76 mmoles, 2,0 eq.) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de la adición, la reacción se sometió a agitación durante 30 minutos a la vez que se controlaba la temperatura a aproximadamente 0° C. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado y se añadió al agua de reacción (100 ml) y diclorometano (100 ml) y se sometió a agitación durante 10 minutos, se filtró a través de Celite en el embudo de Bush y se repartió el filtrado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se agruparon y el solvente se evaporó rotativamente, proporcionando un residuo blanco lechoso que se suspendió en acetato de etilo (50 ml), se filtró y se lavó con acetato de etilo, proporcionando un compuesto intermedio blanco. El compuesto intermedio se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y a continuación se añadió trietilamina (10 ml) y la reacción se sometió a refluxo para reaccionar durante 18 horas. La comprobación de CL-EM indicó que la reacción había finalizado. La temperatura se bajó a temperatura ambiente y la mezcla se vertió en agua (300 ml) y se sometió a agitación durante 1 hora para permitir que el sólido precipitase por completo y después se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se disolvió en diclorometano (50 ml), que se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó rotativamente, proporcionando al producto N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(5-fluoro-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (2,9 g, rendimiento: 75,1 %). Método 2: se disolvió 1-(2-((5-Amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) (400 mg, 0,787 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (50 ml) y a continuación se añadió trietilamina (0,328 ml, 2,36 mmoles, 3,0 eq.). La temperatura de la mezcla se redujo a -70 °C y se añadió gota a gota una solución de cloruro de cloropropionilo (601-1) (109 mg, 1,18 mmoles, 1,5 eq.) en diclorometano (10 ml). La mezcla se hizo reaccionar durante 15 minutos y después se desactivó con metanol, se extrajo con diclorometano que después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol=400/1 a 150/1), proporcionando N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-(4-(5-fluoro-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (224 mg, rendimiento: 50 %).

Los datos de caracterización del compuesto 91 fueron: CL-EM (ESI) m/z 563 [M+H]⁺. p.f.: 225~227 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,65 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

EJEMPLO 48: Preparación de N-(5-(4-(3-ciclopropil-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 98) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético era similar al método 2 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (868 mg, 1,72 mmoles, 1,0 eq.) (506-A-98). Se obtuvo N-(5-(4-(3-ciclopropil-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (300 mg, rendimiento: 31,1 %).

Los datos de caracterización del compuesto 98 fueron: CL-EM (ESI) m/z 561 [M+H]⁺. p.f.: 181-184 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 14,6, 4,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (t, J = 5,2 Hz, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).

EJEMPLO 49: Preparación de N-(5-((4-(5-cloro-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 99) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético era similar al método 2 de la etapa 47 en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-ciclopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (160 mg, 0,31 mmoles) (506-A-99). Se obtuvo N-(5-((4-(5-cloro-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (40 mg, rendimiento: 23 %).

Los datos de caracterización del compuesto 99 fueron: CL-EM (ESI) m/z 577 [M+H]⁺. p.f.: 124-126 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 16,6, 10,3 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,07 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 0,93 (s, 2H).

EJEMPLO 50: Preparación de N-(5-((4-(5-ciano-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 101) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al método 2 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo (506-A-101) (200 mg, 0,39 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(5-ciano-3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo pálido (130 mg, rendimiento: 56 %).

Los datos de caracterización del compuesto 101 fueron: CL-EM (ESI) m/z 568 [M+H]⁺. p.f.: 177-179 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,19 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,97 (m, 3H), 2,65 (m, 5H), 2,36 (s, 6H), 1,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 0,95 (s, 2H).

EJEMPLO 51: Preparación de N-(5-((4-(3-ciclopropil-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 102) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al método 2 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-3-ciclopropil-5-metoxi-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (506-A-102) (420 mg, 0,81 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(3-ciclopropil-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (250 mg, rendimiento: 54 %).

Los datos de caracterización del compuesto 102 fueron: CL-EM (ESI) m/z 573 [M+H]⁺. p.f.: 144-146 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 16,9, 1,4 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 2,89 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,07 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 0,92 (m, 2H).

EJEMPLO 52: Preparación de N-(5-(4-(3-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 105) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al método 2 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-3-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-105) (520 mg, 1,0 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-(4-(3-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (180 mg, rendimiento: 31 %).

Los datos de caracterización del compuesto 105 fueron: CL-EM (ESI) m/z 563 [M+H]⁺. p.f.: 168-169 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,40 (dd, J = 16,3, 10,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 5H), 2,91 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 0,45 (m, 4H).

EJEMPLO 53: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metil-5-((4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 118) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al método 2 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-(5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilfenilamino)pirimidín-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (506-A-118) (72 mg, 0,16 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metil-5-((4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (15 mg, rendimiento: 18,7 %).

Los datos de caracterización del compuesto 118 fueron: CL-EM (ESI) m/z 501 [M+H]⁺. p.f.: 208-210 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,18 (m, 9H).

EJEMPLO 54: Preparación de N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-4-(2-metoxi-etoxi)-5-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-pirimidín-2-ilamino]-fenil}-acrilamida (compuesto 120) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético era similar al descrito en el Ejemplo 24, excepto en que 1-(2-(5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenilamino)pirimidín-4-il)-5-cloro-3-metil-1H-benzod[*d*]imidazol-2(3H)-ona (506-A-51) en el mismo se sustituyó por 1-{2-[5-amino-4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidín-4-il}-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (506-A-120) (250 mg, 0,49 mmoles, 1,0 eq.). N-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-4-(2-metoxi-etoxi)-5-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-pirimidín-2-ilamino]-fenil}-acrilamida (28 mg, rendimiento: 10,2 %) se obtuvo en forma de sólido ceroso blanco.

Los datos de caracterización del compuesto 120 fueron: CL-EM (ESI) m/z 561 [M+H]⁺. p.f.: 71-78 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 16,9, 1,8 Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,38 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

EJEMPLO 55: Preparación de N-(5-((4-(5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 124) (preparado según el Esquema 6)

El método sintético fue similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto en que N⁴-(4-(1H-indol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (403-A-5) en el mismo se sustituyó por N⁴-(4-(5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-il)-N¹-(2-(dimetilamino)etil)-5-metoxi-N¹-metilbencén-1,2,4-triamina (200 mg, 0,43 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(5-((4-(5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridín-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido de color beige (140 mg, rendimiento: 63 %).

Los datos de caracterización del compuesto 124 fueron: CL-EM (ESI) m/z 521 [M+H]⁺. p.f.: 127-129 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 16,9, 1,7 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,20 (d, J = 23,4 Hz, 9H).

EJEMPLO 56: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 125) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al método 2 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzod[*d*]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((3-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)amino)pirimidín-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzod[*d*]imidazol-2-ona (506-A-125) (110 mg, 0,26 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (50 mg, 0,1 mmoles, rendimiento: 38,5 %).

Los datos de caracterización del compuesto 125 fueron: CL-EM (ESI) m/z 487 [M+H]⁺. p.f.: 190-193 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 17,1, 9,4 Hz, 3H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,07 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,84 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,66 (d, J = 23,7 Hz, 3H), 2,29 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,22 (d, J = 12,1 Hz, 6H).

EJEMPLO 57: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metilfenil)acrilamida (compuesto 127) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al método 1 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzod[*d*]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilfenil)amino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzod[*d*]imidazol-2-ona (506-A-127) (360 mg, 0,77 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metilfenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (15 mg, rendimiento: 8 %).

Los datos de caracterización del compuesto 127 fueron: CL-EM (ESI) m/z 529 [M+H]⁺. p.f.: 179-181 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,38 (d, J = 43,5 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, J = 6,6 Hz,

1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,18 (d, $J = 32,8$ Hz, 9H), 1,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 6H).

5 *EJEMPLO 58: Preparación de N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 128) (preparado según el Esquema 7)*

El método sintético fue similar al método 1 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-3-aminofenil)amino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-128) (650 mg, 1,33 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (390 mg, rendimiento: 54 %).

15 Los datos de caracterización del compuesto 128 fueron: CL-EM (ESI) m/z 515 [M+H]⁺. p.f.: 85-90 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,51 (dd, $J = 16,1, 5,7$ Hz, 3H), 7,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 16,9, 10,1$ Hz, 1H), 6,25 (dd, $J = 16,9, 1,8$ Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,71 (dd, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

20 *EJEMPLO 59: Preparación de N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-isopropil-5-((4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida (compuesto 132) (preparado según el Esquema 7)*

25 El método sintético fue similar al método 1 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-isopropil-5-aminofenil)amino)pirimidín-4-il)-3-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (506-A-132) (500 mg, 0,99 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-isopropil-5-((4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)fenil)acrilamida en forma de un sólido amarillo (73 mg, rendimiento: 16 %).

30 Los datos de caracterización del compuesto 132 fueron: CL-EM (ESI) m/z 529 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,40 (dd, $J = 16,9, 10,2$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J = 16,9, 1,7$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,13 (dt, $J = 13,7, 6,8$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 23,6, 18,3$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,09 (t, $J = 9,4$ Hz, 6H).

35 *EJEMPLO 60: Preparación de N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 133) (preparado según el Esquema 7)*

40 El método sintético fue similar al método 1 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-aminofenil)amino)-5-metoxipirimidín-4-il)-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-133) (660 mg, 1,2 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-metoxipirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (310 mg, rendimiento: 42,7 %).

45 Los datos de caracterización del compuesto 133 fueron: CL-EM (ESI) m/z 575 [M+H]⁺. p.f.: 92-95 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,30 (ddd, $J = 18,4, 17,0, 5,8$ Hz, 2H), 5,74 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 2,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

50 *EJEMPLO 61: Preparación de N-(5-((5-dimetilamino)-4-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 135) (preparado según el Esquema 7)*

55 El método sintético fue similar al método 1 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((5-amino-4-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)-5-((5-dimetilamino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. Se obtuvo N-(5-((5-dimetilamino)-4-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-2-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (90 mg, rendimiento: 13,9 %).

60 Los datos de caracterización del compuesto 135 fueron: CL-EM (ESI) m/z 588 [M+H]⁺. p.f.: 114,6-116,2 °C; RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,22 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H),

4,63 (dt, $J = 13,8, 6,9$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,15 (d, $J = 63,2$ Hz, 4H), 2,71 (d, $J = 42,9$ Hz, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (s, 6H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

EJEMPLO 62: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-isopropil-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 138) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al método 1 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-aminofenil)amino)pirimidín-4-il)-3-isopropil-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-138) (1,3 g, 2,36 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(3-isopropil-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (940 mg, rendimiento: 65,7 %).

Los datos de caracterización del compuesto 138 fueron: CL-EM (ESI) m/z 575 $[M+H]^+$; p.f.: 95-98 °C; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,19 (dd, $J = 17,0, 1,8$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 14,4, 4,3$ Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,91 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

EJEMPLO 63: Preparación de N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-hidroxi-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida (compuesto 139) (preparado según el Esquema 7)

El método sintético fue similar al método 1 de la etapa 47f en el Ejemplo 47, excepto en que 1-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxifenil)amino)pirimidín-4-il)-5-fluoro-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-91) en el mismo se sustituyó por 1-(2-((4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metoxi-5-aminofenil)amino)pirimidín-4-il)-5-hidroxi-3-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (506-A-138) (35 mg, 0,065 mmoles, 1,0 eq.). Se obtuvo N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-((4-(5-hidroxi-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidín-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida en forma de un sólido blanco (20 mg, rendimiento: 54,8 %).

Los datos de caracterización del compuesto 139 fueron: CL-EM (ESI) m/z 561 $[M+H]^+$; p.f.: 115-117 °C; RMN 1H (500 MHz, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 15,4$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,26 (dd, $J = 67,7, 30,1$ Hz, 3H), 5,73 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,18 (d, $J = 26,7$ Hz, 6H), 1,45 (s, 6H).

Ejemplos experimentales

I. Ensayo de inhibición de la actividad enzimática

1. Métodos de ensayo

(1) Ensayo de inhibición de la actividad del mutante de EGFR T790M/L858R

La actividad de la proteína quinasa mutada EGFR T790M/L858R se sometió a ensayo mediante el ensayo de cambio de movilidad de Caliper (ver J. Biomol. Screen 14:31, 2009).

El procedimiento de ensayo era el siguiente. Se disolvió el compuesto diana en DMSO, y después se diluyó con un tampón de quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,0015 %, $MgCl_2$ 10 mM, TDT 2 mM). Se añadieron 5 μ l del compuesto disuelto en DMSO al 10 % a una concentración de 5 veces la concentración de reacción final a una placa de 384 pocillos. Se utilizaron 5 μ l de DMSO al 10 % en un pocillo de control de no compuesto, mientras que se utilizaron 5 μ l de un tampón de quinasa en un pocillo de control de actividad de ausencia de enzima. Se añadieron 10 μ l de solución de enzima EGFR T790M L858R (Invitrogen, n.º de cat. PR8911A, lote. n.º 1498821A) diluida 2,5 veces, seguido de la incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadieron adicionalmente 10 μ l de una solución de sustrato diluida de péptido FAM-P22 (GL Biochem, n.º de cat. 112393, lote n.º P130408-ZB112393). Después de 60 minutos de incubación a 28 °C, la reacción se detuvo mediante la adición de 25 μ l de una solución de parada (HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,015 %, reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,2 %). Se leyó la tasa de conversión en un lector Caliper EZ Reader II (Caliper Life Sciences). A continuación, se convirtió la tasa de conversión a tasa de inhibición.

Tal como se usa en la presente memoria, "max" se refiere a la tasa de conversión del pocillo de control de DMSO sin compuestos, y "min" se refiere a la tasa de conversión del pocillo de control de actividad sin enzima. Se obtuvo una curva mediante representación de la tasa de inhibición en función de la concentración de compuesto. Se utilizó el software XLFit Excel versión 4.3.1 para ajustar la curva y calcular la IC50. Tasa de inhibición (%) = $(\text{max} - \text{tasa de conversión}) / (\text{max} - \text{min}) \times 100$.

(2) Ensayo de inhibición de la actividad del mutante de EGFR T790M

La actividad de la proteína quinasa mutada EGFR T790M se sometió a ensayo mediante el ensayo de cambio de movilidad de Caliper (ver J. Biomol. Screen 14:31, 2009).

El procedimiento de ensayo era el siguiente. Se disolvió el compuesto diana en DMSO, y después se diluyó con un tampón de quinasa (HEPES 50 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,0015 %, MgCl₂ 10 mM, TDT 2 mM). Se añadieron 5 µl del compuesto disuelto en DMSO al 10 % a una concentración de 5 veces la concentración de reacción final a una placa de 384 pocillos. Se utilizaron 5 µl de DMSO al 10 % en un pocillo de control de no compuesto, mientras que se utilizaron 5 µl de un tampón de quinasa en un pocillo de control de actividad de ausencia de enzima. Se añadieron 10 µl de solución de enzima mutante EGFR T790M diluido 2,5 veces (Invitrogen, n.º de cat. PR8052A, lote n.º 1229180E), seguido de la incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadieron adicionalmente 10 µl de una solución de sustrato diluida de péptido FAM-P22 (GL Biochem, n.º de cat. 112393, lote n.º P130408-ZB112393). Después de 60 minutos de incubación a 28 °C, la reacción se detuvo mediante la adición de 25 µl de una solución de parada (HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij-35,0 al 0,015 %, reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,2 %). Se leyó la tasa de conversión en un lector Caliper EZ Reader II (Caliper Life Sciences). A continuación, se convirtió la tasa de conversión a tasa de inhibición.

Tal como se usa en la presente memoria, "max" se refiere a la tasa de conversión del pocillo de control de DMSO sin compuestos, y "min" se refiere a la tasa de conversión del pocillo de control de actividad sin enzima. Se obtuvo una curva mediante representación de la tasa de inhibición en función de la concentración de compuesto. Se utilizó el software XLFit Excel versión 4.3.1 para ajustar la curva y calcular la IC₅₀. Tasa de inhibición (%) = (max - tasa de conversión) / (max-min) x 100.

2. Resultados del ensayo

Se calculó la mediana de la concentración inhibidora (IC₅₀) de cada compuesto en el ensayo anterior. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1 a continuación, en la que solo el compuesto 20 está cubierto por las reivindicaciones (los demás deben considerarse ejemplos ilustrativos).

Tabla 1. Resultados de la inhibición de la actividad enzimática (IC₅₀)

Compuesto	EGFR T790M/L858 R	EGFR T790M	Compuesto	EGFR T790M/L858 R	EGFR T790M
5	IV		6	IV	
8	V		10	IV	
11	IV		20	V	
27	V		28	V	
29	V		30	V	
31	V		33	V	
34	IV		36	V	
37	V		38	V	
39	V		41	V	
46	IV		50	V	
51	V		52	V	
53	V		57	IV	
62	V		63	V	
66	III		67	II	
68	III		69	V	
70	IV		71	IV	
73	IV		74	IV	
77	IV		78	IV	
79	V		80	IV	
81	IV		82	IV	
84	III		91	V	
98	V		99	IV	
101	V		102	V	
105	V		118	V	
120	IV		124	V	
125	V		127	V	
128	V		132	IV	
133	IV		135	IV	

(continuación)

Compuesto	EGFR T790M/L858R	EGFR T790M	Compuesto	EGFR T790M/L858R	EGFR T790M
138	IV		139	V	
AZD9291	V	V			
CO-1686	IV	IV			

Tal como se utiliza en el presente documento, I>100 nM, 100nM≥II>50 nM, 50 nM≥III>10 nM, 10nM≥IV>1nM, V≤1nM.

Tal como puede observarse en la tabla anterior, el compuesto 20 puede inhibir selectivamente el mutante EGFR T790M, incluyendo la mutación en un solo punto T790M y la mutación de doble punto (tal como T790M/L858R).

II. Ensayo de inhibición de la proliferación de células tumorales

1. Métodos de ensayo

Mediante el uso de un kit de ensayo de viabilidad celular de luminiscencia CellTiter-Glo (Promega, n.º G7572), se determinó el contenido de adenosín-trifosfato (ATP) para evaluar la viabilidad celular.

La línea celular de cáncer de pulmón humano no microcítico H1975 porta una mutación doble del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) L858R y T790M. La línea celular de cáncer de colon humano LOVO y el cáncer de pulmón humano no microcítico H358 expresan EGFR de tipo salvaje. La línea celular de cáncer de pulmón no microcítico humana HCC827 porta una mutación por delección en el exón 19 (ex19del). Esas líneas celulares se adquieren de Shanghai Fudan IBS Cell Resource Center y de la American Tissue Culture Collection (ATCC).

El procedimiento de ensayo era el siguiente. Las células en una placa de cultivo celular se digirieron con un enzima pancreático, se resuspendieron en un medio de cultivo DPBS, y se realizó un recuento de la densidad celular con un citómetro automatizado Scepter (Millipore n.º PHCC00000). Las células se diluyeron en una solución de 44.000 células por ml. La solución celular con densidad ajustada se añadió a la placa de ensayo celular a razón de 90 microlitros por pocillo. La placa se introdujo en una incubadora con 5 % de CO₂ a 37 °C durante 24 horas de incubación, y después se añadieron diferentes concentraciones de compuestos de la invención. Se incubaron las células durante 72 horas con los compuestos en presencia de suero bovino al 10 %. El contenido de ATP se determinó mediante un kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (ver las instrucciones del fabricante para más detalles) con el fin de evaluar la inhibición del crecimiento celular.

En resumen, se añadieron 30 µl de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo, y después se sometieron a agitación durante 10 minutos para inducir la lisis celular. Se detectó la señal fluorescente y fue registrada por Fluoroskan Ascent FL (Thermo). El valor máximo de señal se obtuvo de las células tratadas con dimetilsulfóxido durante 72 horas. El valor mínimo de la señal se obtuvo del medio solo (el número de células era 0). Tasa de inhibición (%) = (valor máximo de la señal - valor compuesto de la señal) / (valor máximo de la señal - valor mínimo de la señal) x 100. Los datos fueron procesados por el software GraphPad Prism V5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Se realizó un ajuste sigmoidal de la curva de dosis-respuesta para calcular el valor de IC₅₀.

2. Resultados del ensayo

Se calculó la IC₅₀ de cada compuesto en el ensayo anterior. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2, a continuación, en la que solo el compuesto 20 está cubierto por las reivindicaciones (los demás deben considerarse ejemplos ilustrativos).

Tabla 2. Resultados (IC₅₀) del ensayo de inhibición sobre la proliferación de células tumorales

Compuesto	H1975	HCC827	LOVO	H358
5	V		I	II
6	V		I	I
8	V		I	II
10	V		I	II
20	V			II
27	V		I	II
28	V		I	II
29	V		I	II
30	V		I	II
31	V			I

(continuación)

Compuesto	H1975	HCC827	LOVO	H358
33	V		I	II
34	V		I	II
36	V		I	II
37	V		I	II
38	V		I	II
39	V	V	I	II
41	V		I	II
46	IV		I	I
50	V			II
51	V		I	II
52	V		I	II
53	IV		I	III
57	IV		I	I
62	V			II
63	V			I
69	III		II	II
70	II		II	II
73	III		I	I
77	IV		I	I
78	IV		I	I
79	III		I	I
80	V		I	I
82	III			I
91	V			II
98	V			II
99	V			II
101	V			II
102	V			II
105	V			II
118	V			II
124	V			II
125	V			II
127	V			I
128	V			II
132	V			I
133	V			I
135	IV			I
138	V			II
139	V			II
AZD9291	V	V	I	II
CO-1686	IV	II	I	II

5 Tal como se utiliza en el presente documento, I>1 μM , 1 μM ≥II>0,1 μM , 0,1 μM ≥III>0,05 μM , 0,05 μM ≥IV>0,01 μM , V≤0,01 μM . AZD9291 y CO-1686 son fármacos de control positivos.

10 Tal como se puede ver en la tabla anterior, dichos compuestos presentan una fuerte actividad inhibitora de la proliferación celular de las células mutantes EGFR L858R/T790M (tal como H1975), y también presentan una fuerte actividad inhibitora en HCC827 con mutación por delección en el exón 19. Sin embargo, dichos compuestos presentan una actividad inhibitora débil de la proliferación celular de las células EGFR de tipo salvaje (tal como LOVO y/o H358), por lo que presentan una alta selectividad.

15 III. Experimentos de farmacocinética (FC)

1. Métodos de ensayo

20 Se sometieron a ayuno durante la noche antes del experimento, ratas SD macho que pesaban entre 250 y 300 g, o perros Beagle macho que pesaban entre 9 y 10 kg. Se disolvieron los compuestos diana en ciclodextrina beta sulfobutilada al 30 % (SBE- β -Cd), y se administraron por vía oral en las ratas a una dosis de 20 mg/kg o a los perros Beagle a una dosis de 5 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas después de la administración. Se recolectaron 0,3 ml de sangre en cada

punto temporal, se colocaron en un tubo de centrifuga que contenía EDTA-K2 (ácido etilenediamín-tetraacético dipotásico) y se centrifugaron (2.000 g, 10 minutos, 4 °C) para recoger plasma, que después se almacenó en un congelador de almacenamiento ultra frío a -80 °C. Se mezclaron 50 µl de muestra plasmática con 5 µL de patrón interno (PI), y después se extrajeron con acetato de etilo. Después del secado al vacío, el residuo se volvió a disolver en acetonitrilo. Se filtró la muestra y se inyectó en CL-EM/EM para el análisis.

2. Resultados del ensayo

Los compuestos 20, 50, 62, 91 y 124, entre los cuales solo el compuesto 20 es según la presente invención, resultaron bien absorbidos, con una alta exposición sanguínea en ratas después de la administración oral. El T_{max} de estos compuestos fue de entre 1,0 y 3,7 horas; la semivida ($T_{1/2}$) fue de entre 3,0 y 6,8 horas, y la C_{max} fue de entre 84,0 y 349,7 ng/ml (Tabla 3). La $C_{máxima}$ del compuesto 50 y del compuesto 90 en perros Beagle después de la administración oral fue de 428,0 y 109,2 ng/ml, respectivamente, con AUC₀₋₂₄ de 1423,4 y 785,6 h x ng/ml, respectivamente (Tabla 4). Tal como se utiliza en la tabla, T_{max} se refiere al tiempo para alcanzar los picos, C_{max} se refiere a las concentraciones máximas en plasma sanguíneo, $T_{1/2}$ se refiere a la semivida, AUC₀₋₂₄ se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo entre 0 y 24 horas, y AUC_{inf} se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo de 0 a infinito.

Tabla 3. Farmacocinética en ratas después de la administración oral (20 mg/kg)

Parámetro FC	Compuesto				
	20	50	62	91	124
T_{max} (h)	1,67	1,0	3,7	1,0	1,7
C_{max} (ng/ml)	349,7	172,7	84,0	292,3	327,0
$T_{1/2}$ (h)	3,7	3,1	6,8	3,0	6,1
AUC ₀₋₂₄ (h×ng/ml)	1437,7	561,4	834,4	1341,5	1695,1
AUC _{inf} (h×ng/ml)	1449,75	597,5	920,4	1346,0	1789,2

Tabla 4. Farmacocinética en perros Beagle después de la administración oral (5 mg/kg)

Parámetro FC	Compuesto	
	50	91
T_{max} (h)	1	1,67
C_{max} (ng/ml)	428	109,2
$T_{1/2}$ (h)	1,45	4,37
AUC ₀₋₂₄ (h×ng/ml)	1423,4	785,6
AUC _{inf} (h×ng/ml)	1465,2	813,5

IV. Modelo de ratón de xenoinjerto de cáncer de pulmón no microcítico humano H1975

Se adquirieron ratones Balb/C desnudos de Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., y se albergaron en la sala de animales libres de patógenos específicos (SPF, por sus siglas en inglés). Se recolectó la línea celular de cáncer de pulmón no microcítico humana H1975 en una placa de cultivo con tripsina-EDTA (tripsina al 0,25 %, EDTA 1 mM), y después se lavó con una solución de PBS libre de suero. Por último, las células se implantaron después de diluirlas en el medio libre de suero. Solo puede utilizarse la suspensión unicelular con una tasa de supervivencia superior al 90 % (rechazo del azul tripano) para la inyección. Se inyectaron 5 millones de células suspendidas en un cultivo libre de suero de 0,1 ml, en la región subcutánea del flanco derecho frontal de cada ratón, mediante el uso de una jeringa de 1 ml y una aguja de jeringa 25G, evitando cuidadosamente el vaso sanguíneo. Se midió el tamaño tumoral aproximadamente una semana después del implante. Se utilizó una regla de calibrador para medir el tamaño del tumor. El volumen tumoral se calculó mediante la siguiente fórmula: Volumen tumoral = (longitud x anchura²)/2.

V. Experimentos farmacocinéticos del modelo tumoral

Lo siguiente se refiere a compuestos que no están cubiertos por el alcance según las reclamaciones.

1. Métodos de ensayo

En el momento en que el volumen del tumor de xenoinjerto H1975 alcanzó un volumen de aproximadamente 400 mm³, los animales se dividieron en 6 grupos de administración oral: grupo de control de excipiente (hora 0) y grupos de 30 minutos, 2 horas, 4 horas, 8 horas, y 24 horas después de la administración (3 animales en cada punto temporal). El compuesto 91 se disolvió en ciclodextrina beta sulfobutilada al 30 % (SBE-β-Cd) y HCl 1 N (pH 3-4) a una concentración de 3 mg/ml, y se realizó la administración mediante sonda a una dosis de 30 mg/kg. Los ratones fueron sacrificados con CO₂ en los puntos temporales anteriores. Después, se recogió su sangre del corazón y se introdujo en un tubo de centrifuga que contenía EDTA-K2, y se sometió a recolección de plasma mediante centrifugación. Se recolectó el tejido tumoral, se enfrió inmediatamente en nitrógeno líquido y después se almacenó a -80 °C hasta el análisis farmacocinético.

El análisis farmacocinético se llevó a cabo tal como se indica a continuación: la muestra de plasma y la muestra de homogenado de tejido tumoral se mezclaron con 5 microlitros de patrón interno (PI) y después se extrajeron con acetato de etilo. Después del secado al vacío, el residuo se volvió a disolver en acetonitrilo. Se filtró la muestra y se inyectó en CL-EM/EM para el análisis.

2. Resultados del ensayo

Tal como se muestra en la fig.1 y la tabla siguiente, el compuesto 91 resultó rápidamente absorbido después de la administración oral. El tiempo pico plasmático y el tiempo pico del tejido tumoral fueron de 0,5 horas y 4 horas, respectivamente. Los valores de C_{max} fueron de 1723,3 ng/ml y 868,0 ng/ml, respectivamente. El AUC_{0-24h} (6434,6 ng/ml*h) del tejido tumoral y AUC_{0-24h} (5095,6 ng/ml*h) del plasma fueron similares.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos del compuesto 91 en ratones con xenoinjerto tumoral H1975 después de la administración oral (30 mg/kg)

Parámetro FC	Plasma	Tumor
$t_{1/2}$ (h)	3,1	5,5
T_{max} (h)	0,5	4,0
C_{max} (ng/ml)	1723,3	868,0
AUC_{0-24} (ng/ml*h)	5095,6	6434,6
AUC_{0-inf} (ng/ml*h)	5127,6	6838,2

VI. Experimentos farmacodinámicos del modelo tumoral

Lo siguiente se refiere a compuestos que no están cubiertos por el alcance según las reivindicaciones.

1. Método de ensayo

En el momento en que el volumen del tumor de xenoinjerto H1975 alcanzó un volumen de aproximadamente 2.000 mm³, los animales se dividieron en 4 grupos de administración oral: grupo de control de excipiente (hora 0) y grupos de 2 horas, 4 horas y 8 horas después de la administración (3 a 4 animales en cada punto temporal). Se disolvió el compuesto 91 en ciclodextrina beat sulfobutilada al 30 % (SBE- β -Cd) y HCl 1 N (pH 3-4) a una concentración de 3 mg/ml. Se realizó la administración mediante sonda a una dosis de 30 mg/kg. Los ratones fueron sacrificados con CO₂ en los puntos temporales anteriores. Se recolectaron los tejidos tumorales, se enfriaron inmediatamente en nitrógeno líquido, y después se almacenaron a -80 °C.

Se homogenizaron 20 mg de tejido tumoral en 300 μ l de extracto proteico (RIPA, CST, n.º 9806). También se añadió un inhibidor de fosfatasa (1: 100 v/v, cóctel inhibidor de la proteasa, Sigma, n.º P8340) y PMSF 100 mM (1: 100 v/v) al extracto de proteína. El lisado tisular se centrifugó a 12.000 rpm durante 15 minutos a 4 °C. Después, se recolectaron 200 μ l de sobrenadante y se almacenaron a -80 °C. La concentración de proteína se determinó por el método Bradford (Beyotime, n.º P0006). Después de añadir un tampón de carga (Beyotime, n.º P0015L) y calentar durante 5 minutos a 100 °C, se separó la proteína mediante electroforesis SDS-PAGE al 8 %-10 % y se transfirió a una membrana de PVDF. Se bloqueó la membrana con BSA al 5 % (Beyotime, n.º ST023) durante 60 minutos, se añadió anticuerpo de β -actina (CST, n.º 4970), un anticuerpo anti-EGFR de ratón (BD, n.º 610017) o un anticuerpo de ratón FosfoEGFR/ErbB 1 (Y1068) (R&D, n.º MAB3570), y se incubó durante la noche a 4 °C, y después se lavó con solución 1xTBST, 3x 5 minutos. Se incubó la membrana con el anticuerpo secundario fluorescente IgG (H+L) policlonal de cabra antirratón IRDye@800CW, altamente adsorbido cruzado (LI-COR, 926-32210) y LGG (H+L) de cabra (policlonal) anticonejo IRDye@680CW, y altamente adsorbido cruzado (LI-COR, n.º 926-68071) a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2 horas, y se lavó nuevamente bajo las mismas condiciones de lavado, indicadas anteriormente. Por último, la membrana se introdujo en el sistema de escaneo fluorescente infrarrojo LI-COR Odyssey para la obtención de imágenes y detección.

2. Resultados del ensayo

Tal como se muestra en la fig. 2, después de la administración oral del compuesto 91 a una dosis de 30 mg/kg, se inhibió la fosforilación de la línea celular de cáncer de pulmón no microcítico H1975 EGFR con mutación doble L858R y T790MEGFR. El efecto de inhibición fue fuerte a las 2 horas y 4 horas, y todavía se observaba un efecto de inhibición evidente a las 8 horas.

VII. El ensayo de potencia del modelo tumoral

1. Método de ensayo

El presente experimento estudió la inhibición del crecimiento tumoral en el modelo tumoral de xenoinjerto H1975 por los compuestos 20 (cubierto por las reivindicaciones), 50, 91 y 118 (no cubiertos por las reivindicaciones). En el momento en que el volumen medio del tumor H1975 alcanzó aproximadamente 260 mm³, los animales se dividieron en 5 grupos de administración oral: grupo control de excipientes y grupo de administración oral de compuesto 20, compuesto 50, compuesto 91 y compuesto 118, respectivamente (n=8/grupo). Se disolvieron estos compuestos en ciclodextrina beta sulfobutilada al 30 % (SBE-β-Cd) y HCl 1 N (pH 3-4). La administración por sonda a una dosis de 10 mg/kg se llevó a cabo una vez al día durante 16 días consecutivos.

Se llevó a cabo un ensayo adicional para evaluar la relación dosis-efecto de la inhibición del crecimiento tumoral H1975 trasplantado por los compuestos 51 y 91, los cuales no están cubiertos por el alcance según las reivindicaciones. Los animales se dividieron en 8 grupos de administración oral: grupo control de excipiente, grupo control positivo AZD9291 (tolerancia máxima de 25 mg/kg) y grupos de administración oral de compuestos 50 y 91 a 10 mg/kg, 20 mg/kg y 40 mg/kg, respectivamente (n=7/grupo). Se disolvieron estos compuestos en ciclodextrina beta sulfobutilada al 30 % (SBE-β-Cd) y HCl 1 N (pH 3-4), respectivamente. La administración por sonda a dosis de 10 mg/kg se llevó a cabo una vez al día durante 22 días consecutivos.

2. Resultados del ensayo

El experimento se terminó para el grupo control de vehículo en 16 días después de la administración oral debido a que el volumen tumoral era superior a 2.000 mm³. Tal como se muestra en la fig. 3, la administración oral de los compuestos 20, 50, 91 y 118 a una dosis de 30 mg/kg al día puede inhibir el crecimiento del tumor de xenoinjerto H1975, causando la regresión tumoral. En 16 días después de la administración de los compuestos 50 y 91 (no cubiertos por las reivindicaciones), el tumor desapareció sustancialmente (los valores de T/C eran -97 % y -95 %, respectivamente; P <0,001). El peso de cada grupo de administración no presentó ninguna pérdida significativa en comparación con la de antes de la administración.

La administración oral de los compuestos 50 y 91 inhibió de forma dependiente de la dosis el crecimiento del tumor de xenoinjerto H1975. Después de la administración a dosis altas (40 mg/kg) de los compuestos 50 y 91 durante 22 días consecutivos, el tumor desapareció por completo. Una dosis máxima tolerable de 1/4 (10 mg/kg) todavía puede conducir a un encogimiento del tumor (los valores de T/C fueron de -65 % y -73 %, respectivamente). Esos dos compuestos presentaron un efecto menor sobre el peso en cada grupo de dosis, con la pérdida máxima de peso inferior al 5 %, tal como se muestra en las figs. 4 a 5 y la tabla que figura a continuación.

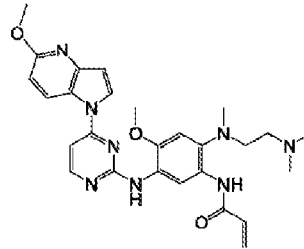
Tabla 6. Actividad antitumoral y efecto sobre el peso corporal del compuesto 51 y el compuesto 91 en el modelo de xenoinjerto tumoral H1975.

Grupo de administración	N	Inhibición tumoral		Cambio de peso (%)
		Valor de T/C (%)	Valor de P	
Grupo de control de vehículo, po, qd	7	/	/	4,2
AZD9291, 25 mg/kg, po, qd	7	-100	<0,001	-7,2
Compuesto 50, 10 mg/kg, po, qd	7	-65	<0,001	0,0
Compuesto 50, 20 mg/kg, po, qd	7	-95	<0,001	-2,0
Compuesto 50, 40 mg/kg, po, qd	7	-100	<0,001	-4,4
Compuesto 91, 10 mg/kg, po, qd	7	-73	<0,001	1,6
Compuesto 91, 20 mg/kg, po, qd	7	-100	<0,001	1,2
Compuesto 91, 40 mg/kg, po, qd	7	-100	<0,001	-3,5

El experto en la materia entenderá que se pueden llevar a cabo diversos cambios y modificaciones en las realizaciones descritas en la presente memoria sin apartarse del alcance de protección definido por las reivindicaciones, a continuación.

REIVINDICACIONES

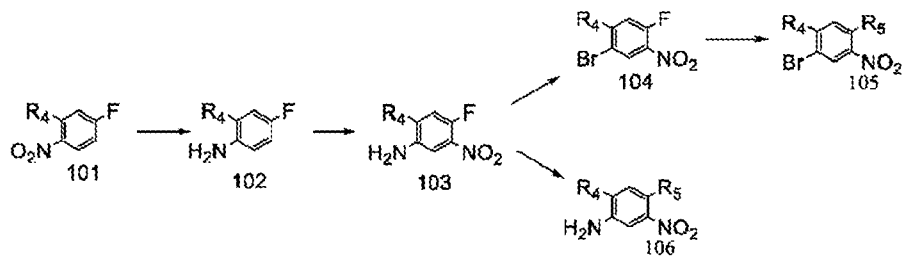
1. Compuesto de pirimidina sustituido con 2,4 bis(grupo nitrogenado) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es:



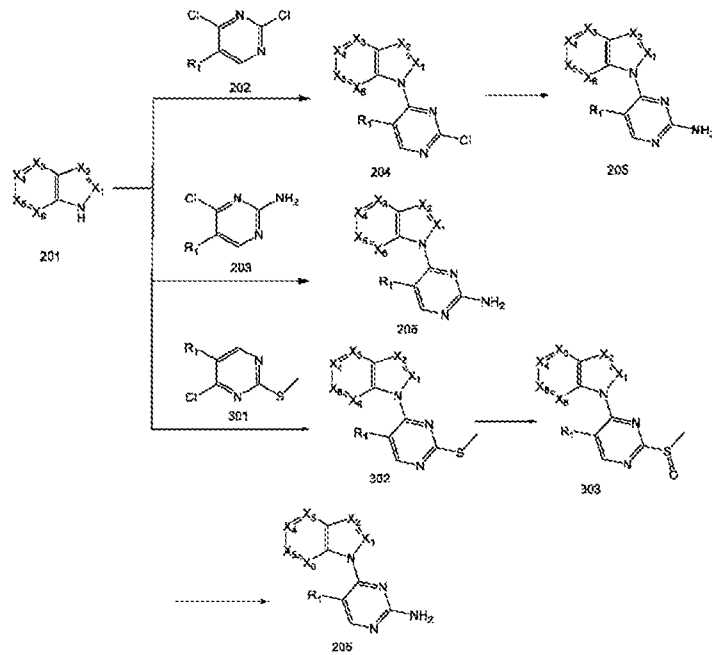
compuesto 20

2. Método para preparar el compuesto de pirimidina sustituido con 2,4-bis(grupo nitrogenado) según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

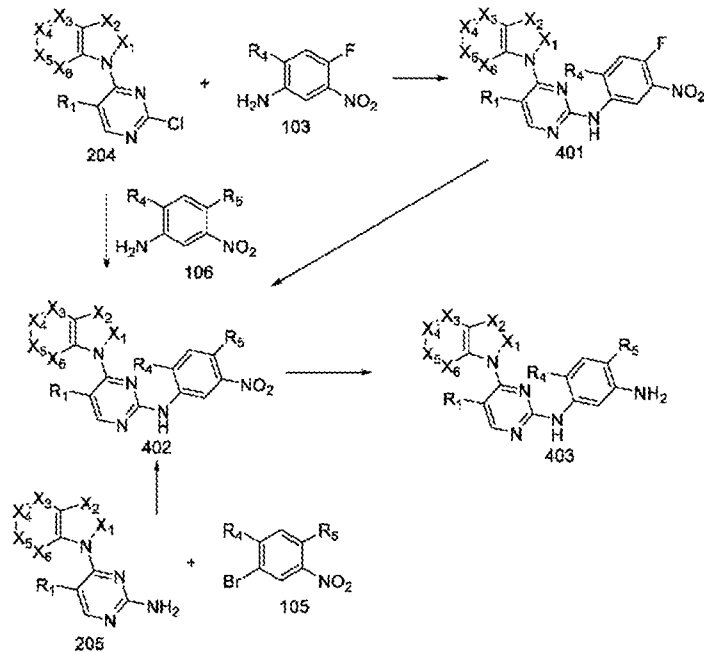
reducir un grupo nitro del compuesto intermedio 101 a fin de obtener el compuesto intermedio 102; hacer reaccionar el compuesto intermedio 102 con un nitrato bajo condiciones ácidas a fin de obtener el compuesto intermedio 103; y sustituir un grupo amino del compuesto intermedio 103 por bromo a fin de obtener un compuesto intermedio 104, y después hacer reaccionar el compuesto intermedio 104 con un compuesto intermedio que presenta un R₅ con N unido a H, a fin de obtener el compuesto intermedio 105 para su uso posterior; o, alternativamente, hacer reaccionar el compuesto intermedio 103 con un compuesto intermedio que presenta un R₅ con N unido a H a fin de obtener un compuesto intermedio 106 para su uso posterior; en donde el esquema de reacción es tal como se muestra a continuación:



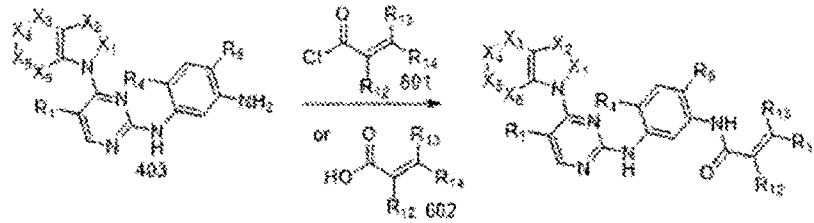
hacer reaccionar el compuesto intermedio 201 con el compuesto intermedio 202, 203 o 301 a fin de obtener el compuesto intermedio 204, 205 o 302, respectivamente; sustituir un cloruro del compuesto intermedio 204 utilizando hidróxido de amonio a fin de obtener el compuesto intermedio 205; oxidar un azufre del compuesto intermedio 302 para obtener el compuesto intermedio 303; hacer reaccionar el compuesto intermedio 303 con hidróxido de amonio a fin de obtener el compuesto intermedio 205 para su uso posterior; en donde el esquema de reacción es tal como se muestra a continuación:



5
10
hacer reaccionar el compuesto intermedio 204 con el compuesto intermedio 103 para obtener el compuesto intermedio 401, y después hacer reaccionar el compuesto intermedio 401 con un compuesto que presenta un R₅ con N unido a H a fin de obtener el compuesto intermedio 402; o, alternativamente, hacer reaccionar el compuesto intermedio 204 con el compuesto intermedio 106 a fin de obtener el compuesto intermedio 402; o hacer reaccionar el compuesto intermedio 205 con el compuesto intermedio 105 a fin de obtener el compuesto intermedio 402, y después reducir un grupo nitro del compuesto intermedio 402 a fin de obtener el compuesto intermedio 403 para su uso posterior; en donde el esquema de reacción es tal como se muestra a continuación:



15
hacer reaccionar el compuesto intermedio 403 con un compuesto intermedio enumerado en el esquema siguiente a fin de obtener el compuesto diana, en donde el esquema de reacción es el que se muestra a continuación:



- 5
3. Uso del compuesto pirimidina sustituido con 2,4-bis(grupo nitrogenado) o sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de un tumor.
- 10
4. Uso según la reivindicación 3, en el que dicho tumor es un tumor maligno con mutación del gen EGFR.
5. Uso según la reivindicación 3, en donde dicho tumor es cáncer de pulmón no microcítico con la mutación EGFR T790M.
- 15
6. Composición farmacéutica destinada al tratamiento o prevención de un tumor, que comprende el compuesto pirimidina sustituido con 2,4-bis(grupo nitrogenado) o sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, como componente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20
7. Composición farmacéutica destinada al tratamiento o prevención de un tumor según la reivindicación 6, caracterizada porque dicho tumor es cáncer de pulmón no microcítico con la mutación EGFR T790M.

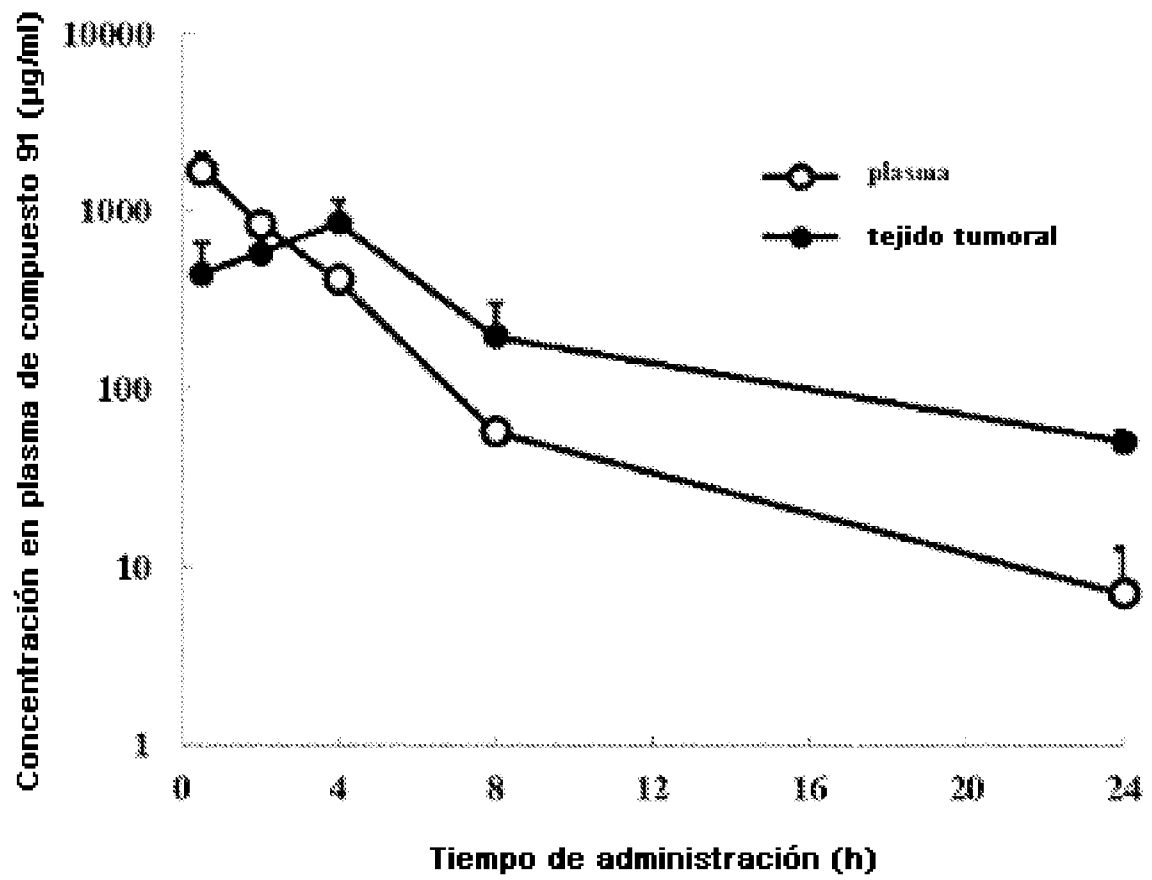


Fig 1

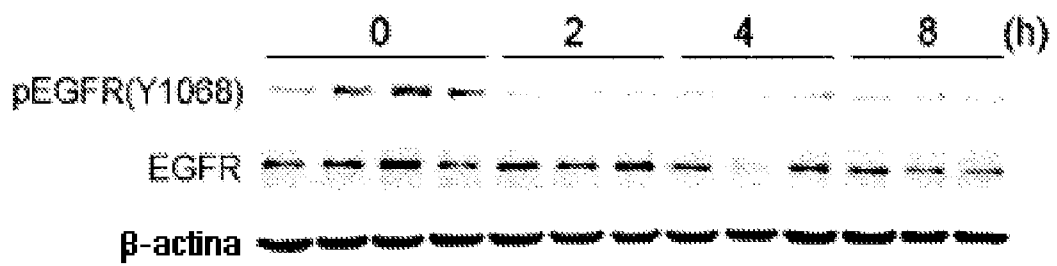


Fig 2

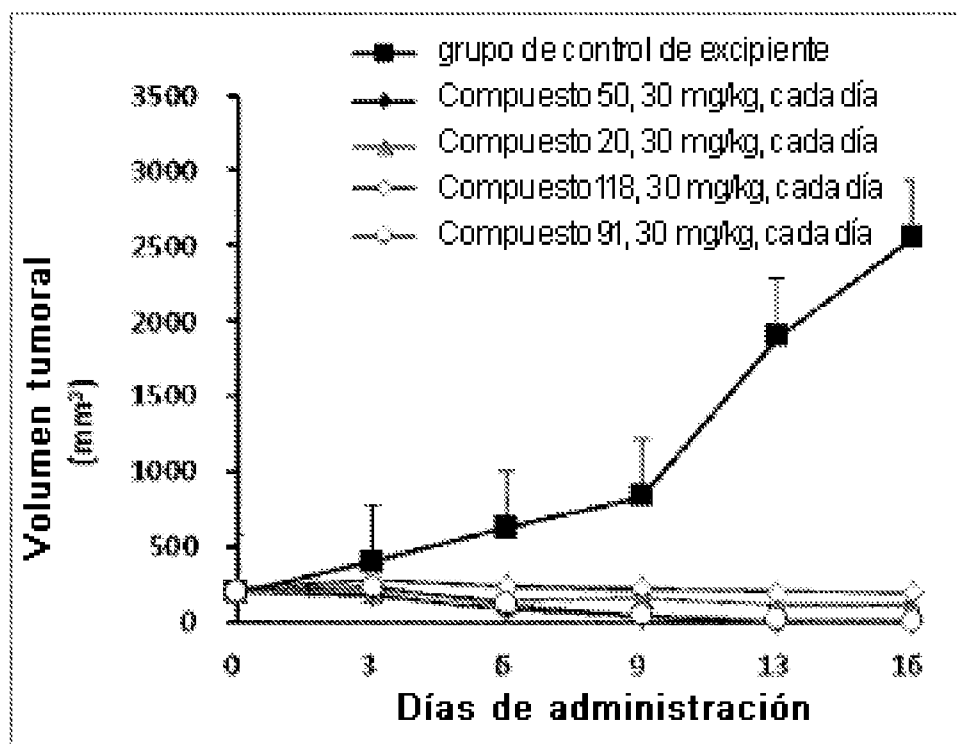


Fig 3

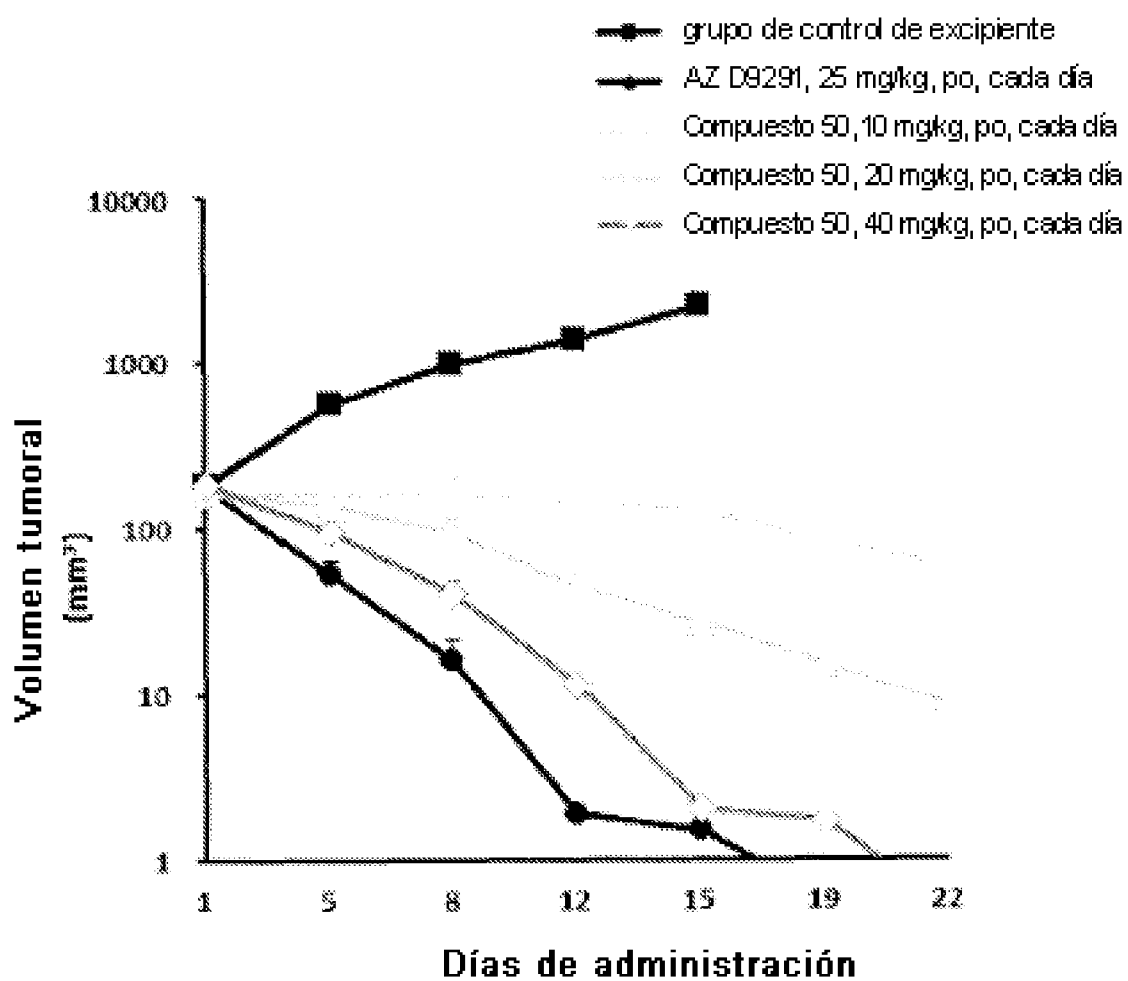


Fig 4

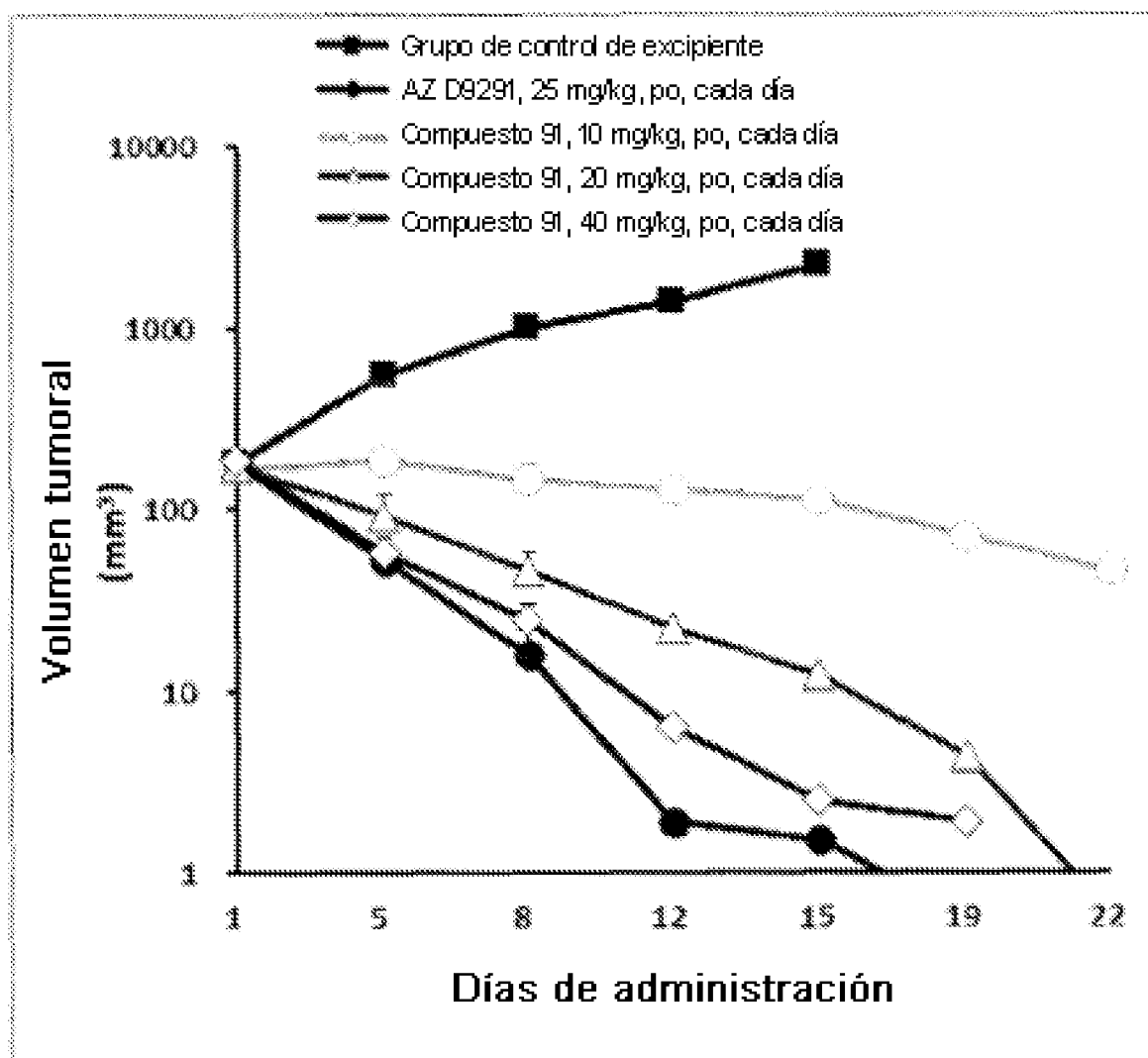


Fig 5