

Traduzione del testo brevetto europeo

No. 3 205 650

a nome: Shanghai Hansoh Biomedical Co., Ltd.

a: Shanghai 201203 / CINA

e

a nome: Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co., Ltd.

a: Jiangsu 222047 / CINA

dal titolo: Inibitore di egfr e preparazione e applicazione dello stesso

DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce al campo della sintesi farmaceutica, in particolare si riferisce ad un inibitore EGFR, al metodo di preparazione e al suo uso.

Antefatto dell'invenzione

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) è un membro della famiglia dei recettori erbB che appartiene al recettore tirosin-chinasico della proteina transmembrana. Legandosi al suo legante, come il fattore di crescita epidermico (EGF), EGFR può formare un omodimero sulla membrana cellulare o formare un eterodimero con altri recettori della famiglia, come erbB2, erbB3 o erbB4. La formazione di questi dimeri può

causare la fosforilazione di residui di tirosina chiave nelle cellule EGFR, attivando così una serie di vie di segnalazione a valle nelle cellule. Queste vie di segnalazione intracellulari svolgono un ruolo importante nella proliferazione cellulare, nella sopravvivenza e nell'anti-apoptosi. I disturbi delle vie di trasduzione del segnale EGFR, tra cui l'aumento dell'espressione dei leganti e dei recettori, l'amplificazione e la mutazione del gene EGFR, possono promuovere la trasformazione maligna delle cellule e giocare un ruolo importante nella proliferazione delle cellule tumorali, nell'invasione, nella metastasi e nell'angiogenesi. Pertanto, EGFR è un obiettivo ragionevole per lo sviluppo di farmaci antitumorali.

La prima generazione di inibitori EGFR a piccole molecole, tra cui gefitinib (Iressa™) ed erlotinib (Tarceva™), hanno dimostrato una buona efficacia nel trattamento del cancro ai polmoni e sono stati utilizzati come farmaci di prima linea per il trattamento del cancro ai polmoni non a piccole cellule (NSCLC) associato alla mutazione EGFR-attivata (*New England Journal of Medicine* (2008)Vol. 358, 1160-74, *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2004)Vol. 319, 1-11).

In contrasto con l'EGFR wild-type (WT), l'EGFR tipo mutante attivato (compresi L858R e delE746_A750 con delezione dell'esone 19), ha una minore affinità con l'adenosina trifosfato (ATP), ma ha una maggiore affinità con gli inibitori di piccole molecole che porta ad una maggiore suscettibilità delle cellule tumorali alla prima generazione di inibitori dell'EGFR come gefitinib o erlotinib, ottenendo così una terapia mirata (*Science* n. 304, 1497-500 *New England Journal of medicine* No. 350, 2129-39).

Tuttavia, dopo 10-12 mesi di trattamento con la prima generazione di inibitori EGFR a piccole molecole, in quasi tutti i pazienti NSCLC è stata osservata la resistenza a questi inibitori a piccole molecole. I meccanismi di resistenza includono mutazioni secondarie di EGFR e l'attivazione di bypass. Pertanto, la metà della resistenza ai farmaci è dovuta alle mutazioni secondarie di T790M, che è un residuo del gene gatekeeper di EGFR. Le mutazioni secondarie riducono l'affinità del farmaco rispetto al target, producendo così la resistenza al farmaco e causando la recidiva del tumore o la progressione della malattia.

Vista l'importanza e l'universalità di questa mutazione per la resistenza ai farmaci prodotta nella terapia mirata all'EGFR del cancro ai polmoni, un certo

numero di società di ricerca e sviluppo di farmaci (Pfizer, BI, AZ,) avevano tentato di sviluppare la seconda generazione di inibitori EGFR a piccole molecole per il trattamento di questi pazienti con cancro ai polmoni resistente ai farmaci inibendo il mutante EGFR-T790M. Tuttavia, i tentativi più importanti sono falliti a causa della scarsa selettività. Anche se afatinib è stato approvato dalla FDA per il trattamento del cancro ai polmoni, è stato utilizzato solo nel trattamento di prima linea per i pazienti associati alla mutazione EGFR-attivata. Tuttavia, afatinib non ha mostrato effetto terapeutico per i pazienti associati alla mutazione EGFR-T790M perché afatinib ha un effetto inibitorio più forte su EGFR wild-type, che provoca gravi tossicità cutanee e gastrointestinali, limitando così la dose di somministrazione.

Pertanto, è necessario sviluppare la terza generazione di inibitori EGFR di piccole molecole che possono inibire il mutante EGFR T790M con alta selettività e non hanno alcuna o bassa attività verso l'EGFR wild-type. Grazie a questa alta selettività, il danno cutaneo e gastrointestinale causato dall'inibizione dell'EGFR wild-type può essere notevolmente ridotto e può essere trattato il tumore resistente ai farmaci

causato dalla mutazione secondaria di EGFR-T790M. Inoltre, è ragionevole mantenere l'attività inibitoria al mutante EGFR-attivato (compresi EGFR-L858R e delE746_A750 con delezione dell'esone 19). A causa della minore inibizione di EGFR wild-type, la terza generazione di inibitori EGFR ha una sicurezza migliore rispetto alla prima generazione di inibitori EGFR e dovrebbe essere la terapia di prima linea nel trattamento di NSCLC associato a mutazione EGFR-attivato, eliminando nel contempo un piccolo numero di EGFR-T790T mutante che può esistere in pazienti con il trattamento iniziale per ritardare la resistenza ai farmaci.

Il tumore al polmone è una malattia importante che minaccia la salute umana e la mortalità del tumore al polmone ha rappresentato il primo di tutti i tumori maligni. In Cina, l'incidenza del tumore al polmone aumenta di anno in anno, con quasi 700.000 nuovi casi ogni anno. In Europa e in America, il tumore al polmone associato alla mutazione EGFR-attivata rappresenta circa il 10% di tutti gli NSCLC; mentre in Cina, questo rapporto raggiunge il 30%. Pertanto, la Cina ha un mercato più grande per il target EGFR.

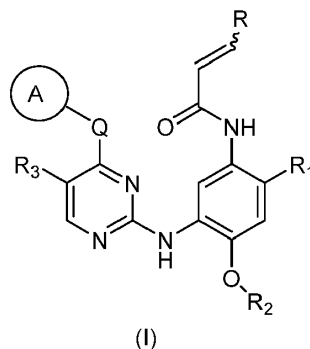
Per esempio, Finlay et al. in J. Med. Chem. 2014, 57, 8249-8267 divulgano inibitori EGFR utili nel tratta-

mento del tumore. Tuttavia, vengono ricercati inibitori di EGFR con una migliore selettività, stabilità ed emivita estesa in vivo.

Sintesi dell'invenzione

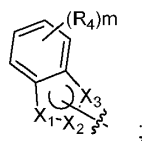
Nel corso della ricerca, gli inventori hanno trovato una serie di derivati 4-sostituiti-2-(N-(5-allilamido)fenil)ammino)pirimidina come rappresentato dalla formula (I), che hanno attività di inibizione del mutante EGFR-L858R, del mutante EGFR-T790M e del mutante attivato dalla delezione dell'esone 19 e possono essere usati da soli o in parte per trattare le malattie mediate dall'attività del mutante EGFR. Per esempio, questi derivati sono destinati ad avere un ampio uso nella prevenzione e nel trattamento oncologico, in particolare il tumore al polmone non a piccole cellule.

In un aspetto, la presente invenzione fornisce un composto di formula (I), uno stereoisomero o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



in cui:

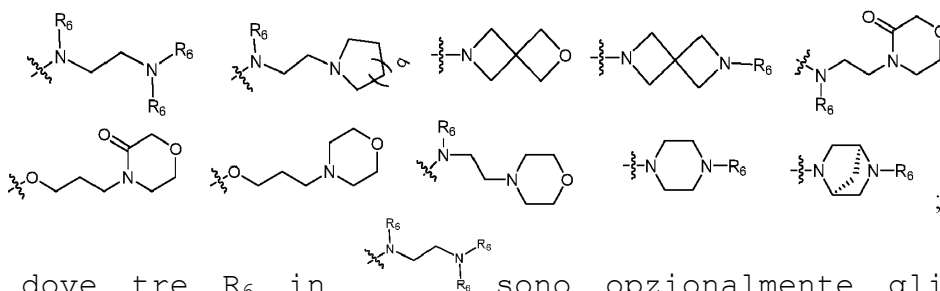
l'anello A è

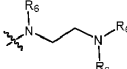


Q è un legame; R è idrogeno;

X_1 , X_2 e X_3 sono ciascuno indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da NR_7 e CR_8 , a condizione che almeno uno di X_1 , X_2 e X_3 sia NR_7 ;

R_1 viene selezionato dal gruppo composto da:



dove tre R_6 in  sono opzionalmente gli stessi o diversi sostituenti;

R_2 è selezionato dal gruppo composto da C_{1-8} alchile e C_{3-8} cicloalchile, in cui C_{1-8} alchile e C_{3-8} cicloalchile sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, C_{1-8} alchile, C_{1-8} alcossi, $aloC_{1-8}$ alcossi, C_{3-8} cicloalchile e C_{3-8} cicloalcossi;

R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, ciano, nitro, C_{1-8} alchile, C_{1-8} alcossi, C_{3-8} cicloalchile, tri-

fluorometile, trifluorometossi, SO_2R_9 , $C(O)R_{10}$,
 $C(O)OR_{10}$ e $P(O)R_{11}R_{12}$;

R_4 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, idrossi, sulfidrile, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C_{5-10} arile, C_{5-10} arilossi, C_{5-10} ariltio, eteroarilico da 5 a 10 membri, eteroarilico da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-P(O)R_{11}R_{12}$, $-C_{0-8}-S(O)R_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-9}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

dove il C_{1-8} alchile, il C_{3-8} cicloalchile, l'eterociclico da 3 a 8 membri, il C_{5-10} arile, l'eteroarile da 5 a 10 membri, il carbociclo da 5 a 7 membri, l'eterociclo da 5 a 7 membri, il C_{5-7} arile e l'eteroarile da 5 a 7 membri sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, sulfidrilo, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterociclo da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3

a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R₆ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, C₁₋₈ alchile, aloC₁₋₈ alchile e C(O)R₁₀;

R₇ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, eteroarile da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-C(O)R₁₀;

dove l'alchile C₁₋₈, se sostituito, è sostituito da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, solfidrile, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀,

$-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$; laddove il C_{3-8} cicloalchile, l'eterociclico da 3 a 8 membri, l'arile C_{5-10} e l'eteroarile da 5 a 10 membri sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, sulfidrilile, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterociclo da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C_{5-10} arile, C_{5-10} arilossi, C_{5-10} ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

R_8 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, idrossi, sulfidrilile, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C_{5-10} arile, C_{5-10} arilossi, C_{5-10} ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-$

R_{10} , $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$,
 $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

dove il C_{1-8} alchile, il C_{3-8} cicloalchile, l'eterociclico da 3 a 8 membri, il C_{5-10} arile e l'eteroarile da 5 a 10 membri sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, sulfidrilici, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterociclicillossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C_{5-10} arile, C_{5-10} arilossi, C_{5-10} ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-S(O)R_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

R_9 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, C_{1-8} alchile, C_{3-8} cicloalchile, alo C_{1-8} alchile, bis- C_{1-8} alchilamino, fenile e pmetilfenile;

R_{10} , R_{11} e R_{12} sono ciascuno indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da idrogeno,


deuterio, C_{1-8} alchile, C_{3-8} cicloalchile, $aloC_{1-8}$

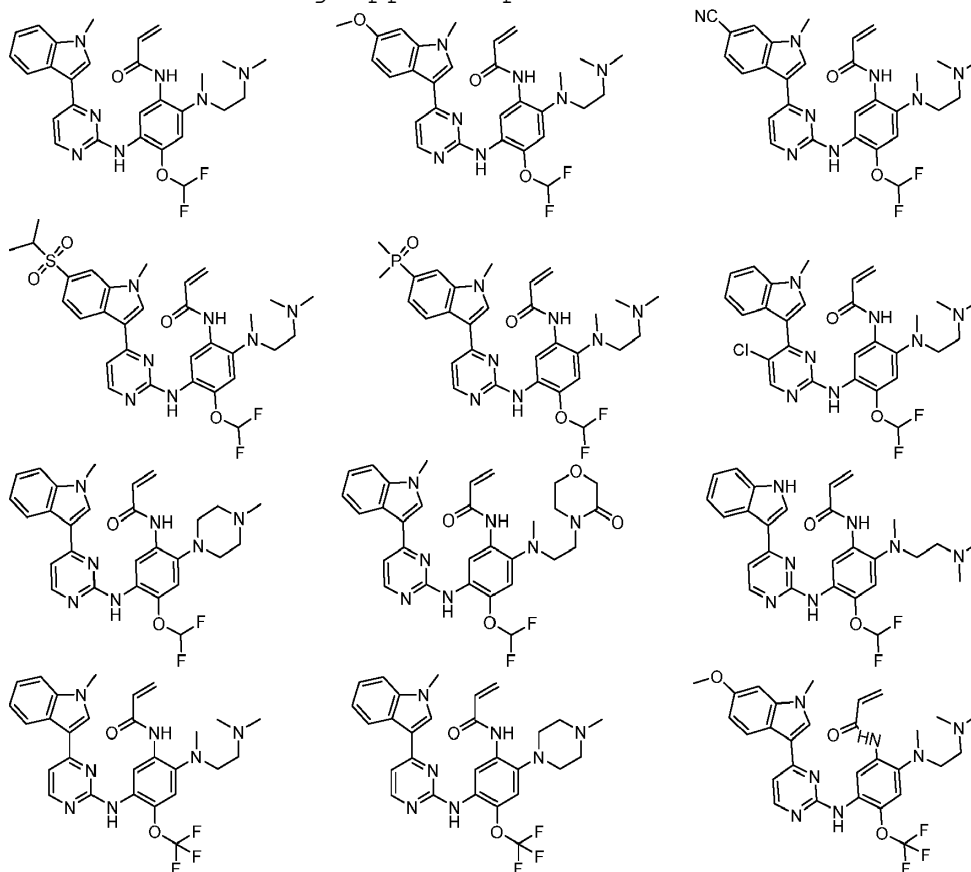
$_8$ alchile e idrossi C_{1-8} alchile;

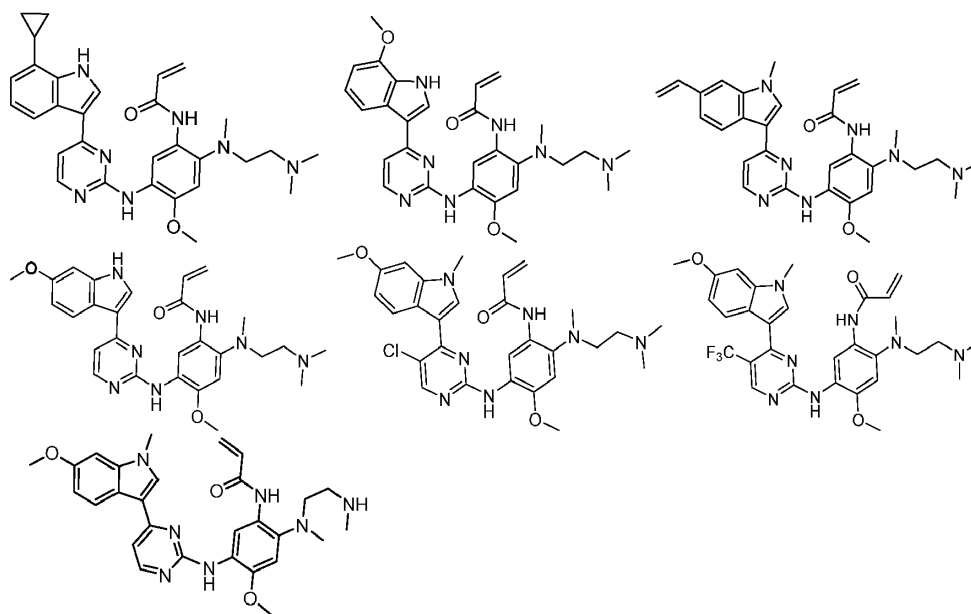
m è 0, 1, 2, 3 o 4;

r è 0, 1 o 2;

q è 0, 1, 2, 3 o 4;

"" significa che il sostituto R può essere una configurazione Z o E, dove se R_7 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio o alchile C_{1-8} non sostituito, allora il composto è selezionato dal gruppo composto da





In una forma di realizzazione preferita, nel composto della formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmacologicamente accettabile, R_2 è selezionato dal gruppo composto da C_{1-4} alchile e C_{3-6} cicloalchile, dove il C_{1-4} alchile e C_{3-6} cicloalchile sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, C_{1-8} alchile, C_{1-8} alcossi, $aloC_{1-8}$ alcossi, C_{3-8} cicloalchile e C_{3-8} cicloalcossi; anello A, Q, R, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m, r, e q sono come definiti nel composto di formula (I).

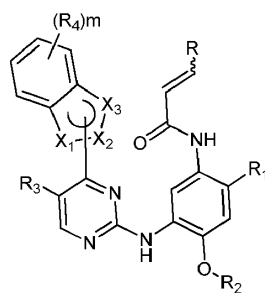
In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile, R_2 è selezionato dal gruppo composto da C_{1-4} alchile e C_{3-6} cicloalchile, laddove il C_{1-4} alchile e C_{3-6} cicloalchile sono cia-

scuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno e idrossi; l'anello A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r, e q sono come definiti nel composto della formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto della formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile, R₂ è C₁₋₄ alchile facoltativamente sostituito da uno o più gruppi selezionati dal gruppo costituito da fluoro e idrossi; anello A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definito nel composto di formula (I).

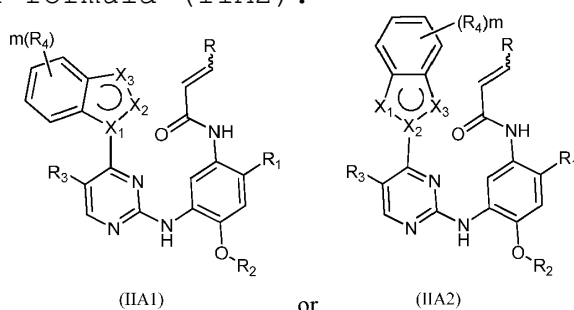
In una forma di realizzazione più preferita, nel composto della formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile, R₂ è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile; l'anello A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m e r sono come definito nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è un composto di formula (IA):



(IA)

dove R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile; anello A, R, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m, r e q sono come definito nel composto di formula (I). In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da un composto di formula (IIA1) e un composto di formula (IIA2):



(IIA1)

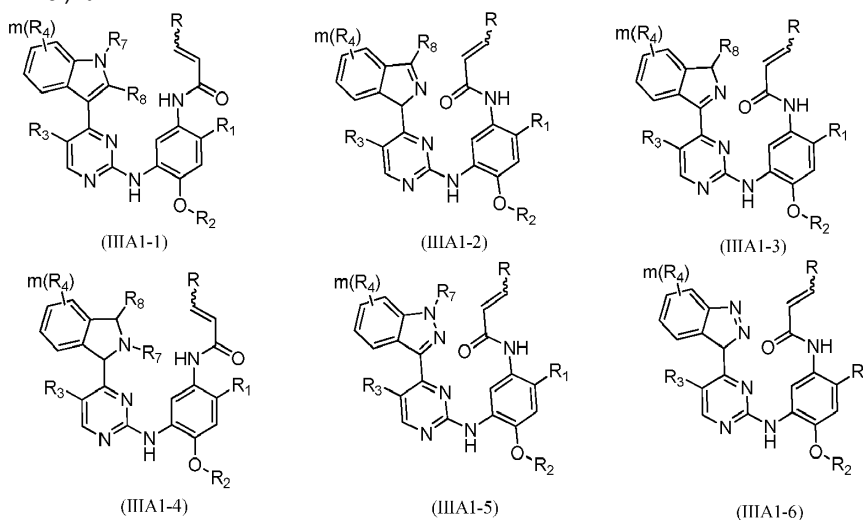
or

(IIA2)

;

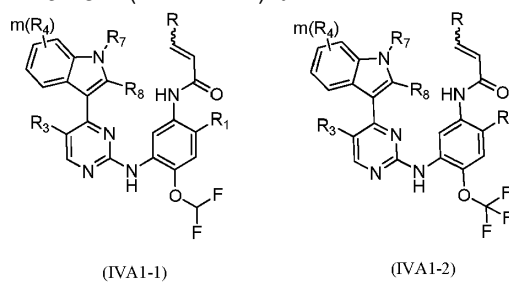
dove R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile; anello A, R, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m, r e q sono come definito nel composto di formula (I). In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal grup-

po costituito da un composto di formula (IIIA1-1), un composto di formula (IIIA1-2), un composto di formula (IIIA1-3), un composto di formula (IIIA1-4), un composto di formula (IIIA1-5) e un composto di formula (IIIA1-6):



dove R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile; R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definito nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da un composto di formula (IVA1-1) e un composto di formula (IVA1-2):



in cui R, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definito nel composto di formula (I).

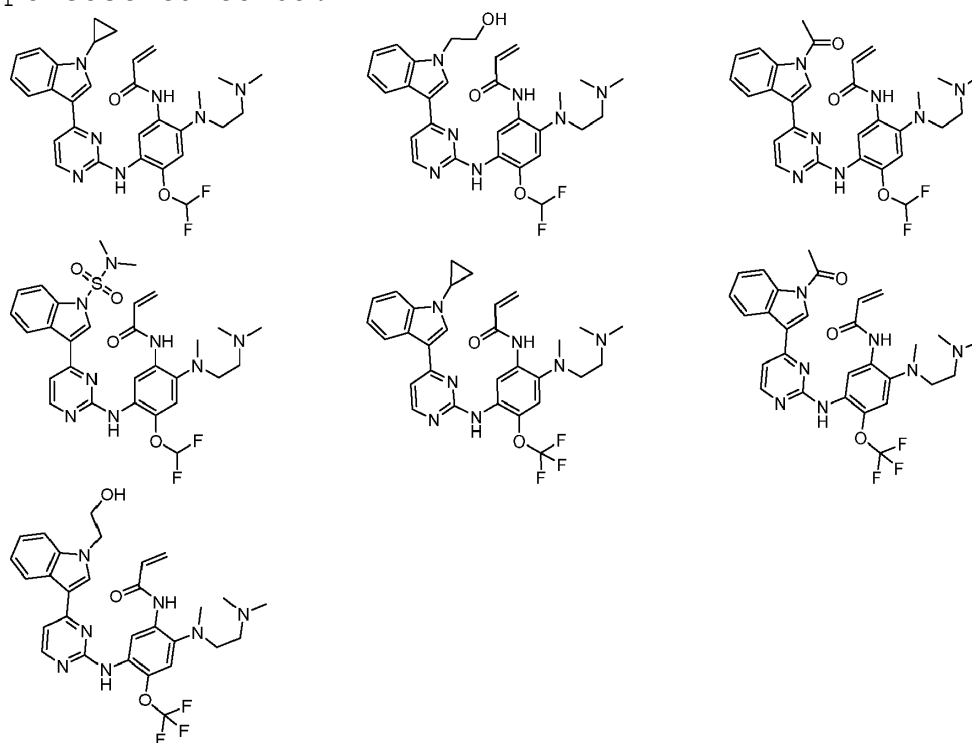
In una formula di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile, R₃ è selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, deuterio, alogeno, C₁₋₈ alchile, C₁₋₈ alcossi, C₃₋₈ cicloalchile, trifluorometile e trifluorometossi; R, R₁, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definito nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile di esso, R₃ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro, metile, etile, isopropile, metossi, etossi, isopropossi, ciclopropile, ciclobutile, trifluorometile e trifluorometossi; R, R₁, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definiti nel composto di formula (I).

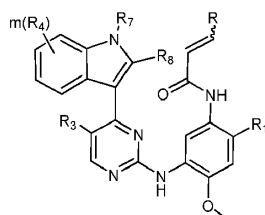
In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile R₃ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro, metile, ciclopropile e trifluorometile; R, R₁, R₄, R₆, R₇, R₈,

R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definito nel composto di formula (I).

Nella forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da:



In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è un composto di formula (IVA1-3):



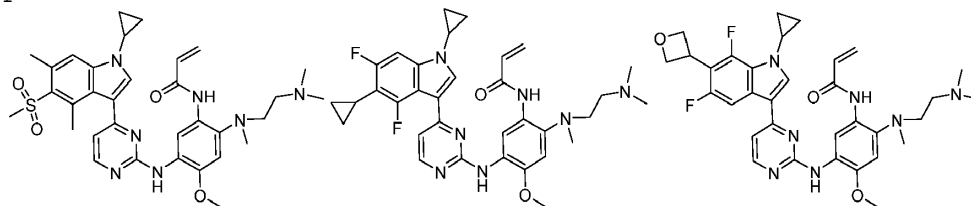
(IVA1-3)

in cui R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definito nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile, R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definito nel composto di formula (I), a condizione che quando R_8 è idrogeno, m è 2, 3 o 4 o quando R_8 non è idrogeno, m è 1, 2, 3 o 4.

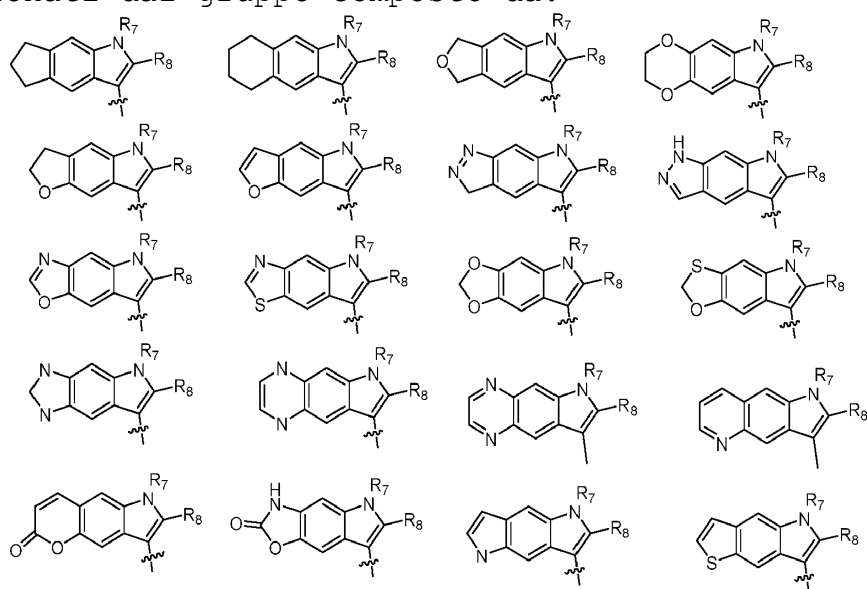
In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), nello stereoisomero o nel suo sale farmaceuticamente accettabile, R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro, metile, ciclopropile e trifluorometile; e R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definiti nel composto di formula (I), a condizione che quando R_8 è idrogeno, m è 2, 3 o 4 o quando R_8 non è idrogeno, m è 1, 2, 3 o 4.

Nella forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da:



In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale

farmaceuticamente accettabile, dove m è 2, 3 o 4, quando R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro, metile, ciclopropile e trifluorometile; due R_4 sono presi insieme agli atomi di carbonio dell'anello benzenico attaccato per formare un carbociclo da 5 a 7 membri, un eterociclo da 5 a 7 membri, un C_{5-7} arile o un eteroarile da 5 a 7 membri, il carbociclo da 5 a 7 membri, l'eterociclo da 5 a 7 membri, C_{5-7} arile C_{5-7} e l'eteroarile da 5 a 7 membri, selezionati dal gruppo composto da:



in cui il carbociclo da 5 a 7 membri, l'eterociclo da 5 a 7 membri, C_{5-7} arile e l'eteroarile da 5 a 7 membri sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, sulfidrilici, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicli-

lossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀; R, R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definiti nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile, quando R₈ è idrogeno, m è 0 o 1 o quando R₈ non è idrogeno, m è 0, 1 o 2; R₃ è selezionato da idrogeno, fluoro, cloro, metile, ciclopropile e trifluorometile, R₄ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarilico da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-P(O)R₁₁R₁₂, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀ dove C₁₋₈ alchile, C₃₋₈ cicloalchile,

l'eterociclico da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, l'eteroarile da 5 a 10 membri, il carbociclo da 5 a 7 membri, l'eterociclo da 5 a 7 membri, C₅₋₇ arile e l'eteroarile da 5 a 7 membri sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclici da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroaril da 5 a 10 membri, eteroaril da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R, R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ m, r e q sono come definiti nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile, R₃ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile, R₄ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8

membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterocicclil-
 tio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀
 ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilos-
 si da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -
 C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -
 C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-
 C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R, R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, r e q sono come
 definito nel composto di formula (I) e m è come defi-
 nito sopra.

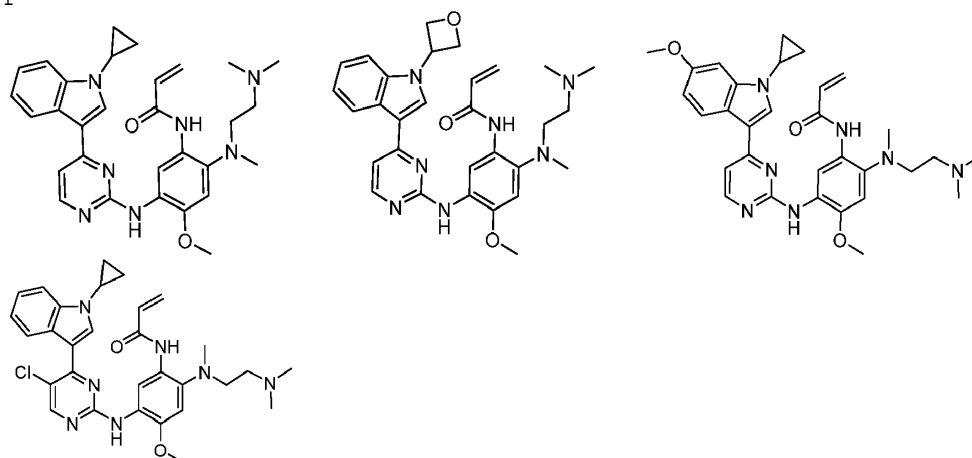
In una forma di realizzazione più preferita, nel com-
 posto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale
 farmaceuticamente accettabile, R₃ è selezionato dal
 gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro e trifluo-
 rometile, R₄ è selezionato dal gruppo composto da
 idrogeno, deuterio, idrossi, ciano, C₂₋₈ alchenile,
 C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a
 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀
 arile, C₅₋₁₀ arilossi, eteroarile da 5 a 10 membri,
 eteroarilossi da 5 a 10 membri, C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-
 C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈;

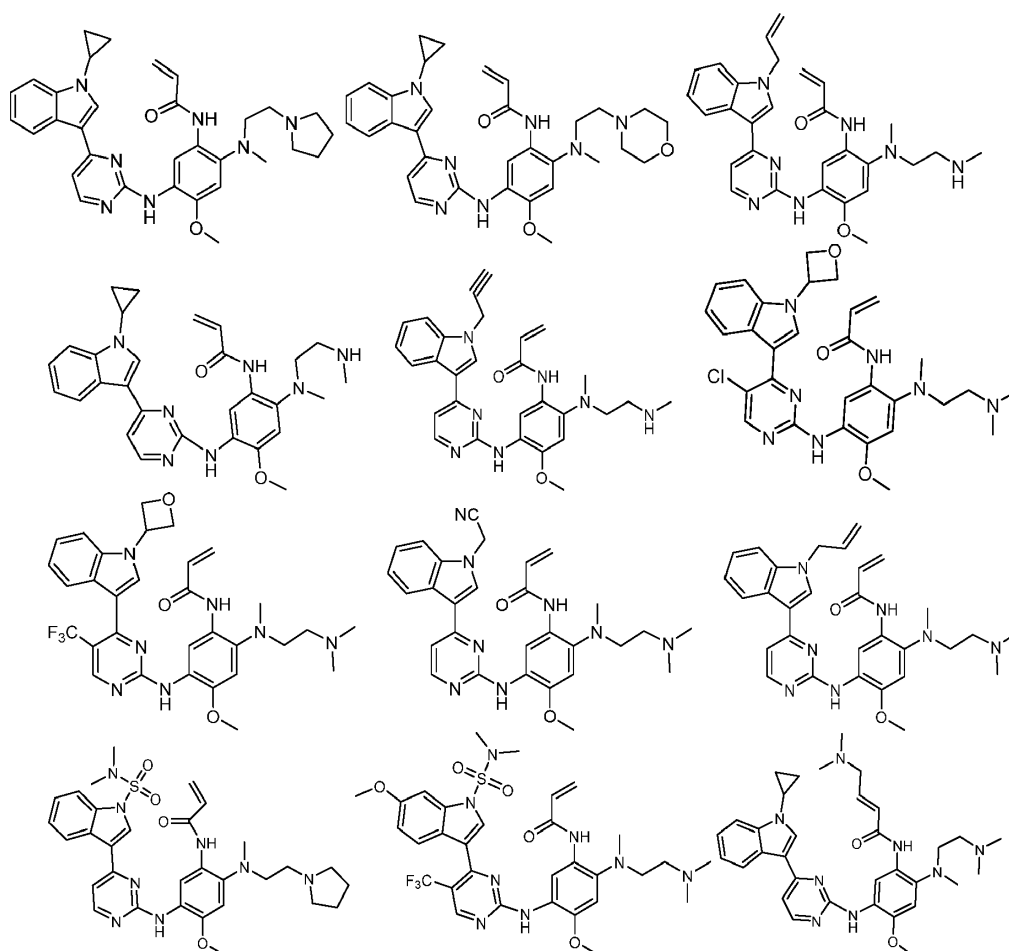
R, R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ e q sono come de-
 finito nel composto di formula (I) e m è come defini-
 to sopra.

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile, R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile, R_4 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, idrossi, ciano, etenile, etinile, ciclopropile, ciclobutile, ossetan-3-il, N- R_6 -azetidina-3-il, ciclopropilossi, ciclobutilossi, fenile, fenossi, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$ and $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$;

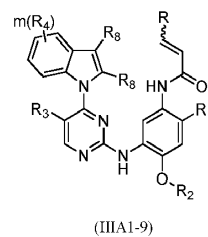
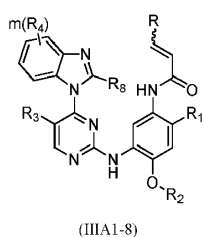
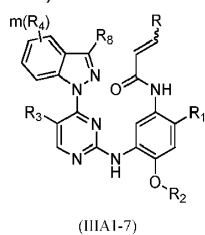
R , R_1 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} e q sono come definito nel composto di formula (I) e m è come definito sopra.

Nella forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da:





In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da un composto di formula (IIIA1-7), un composto di formula (IIIA1-8) e un composto di formula (IIIA1-9):

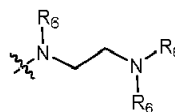
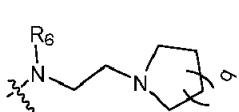


dove R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile; R , R_1 , R_3 , R_4 ,

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, m, r$ e q sono come definito nel composto di formula (I).

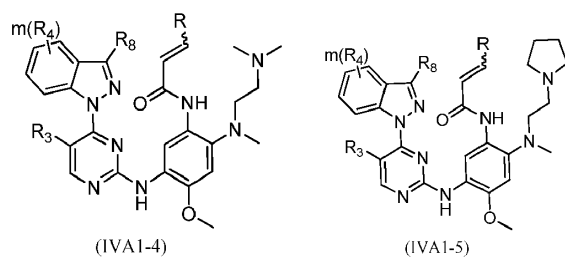
In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile, R_3 è selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile; $R, R_1, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, m, r$ e q sono come definito nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile R_1 è selezionato dal

gruppo costituito da  e ; R_2 è

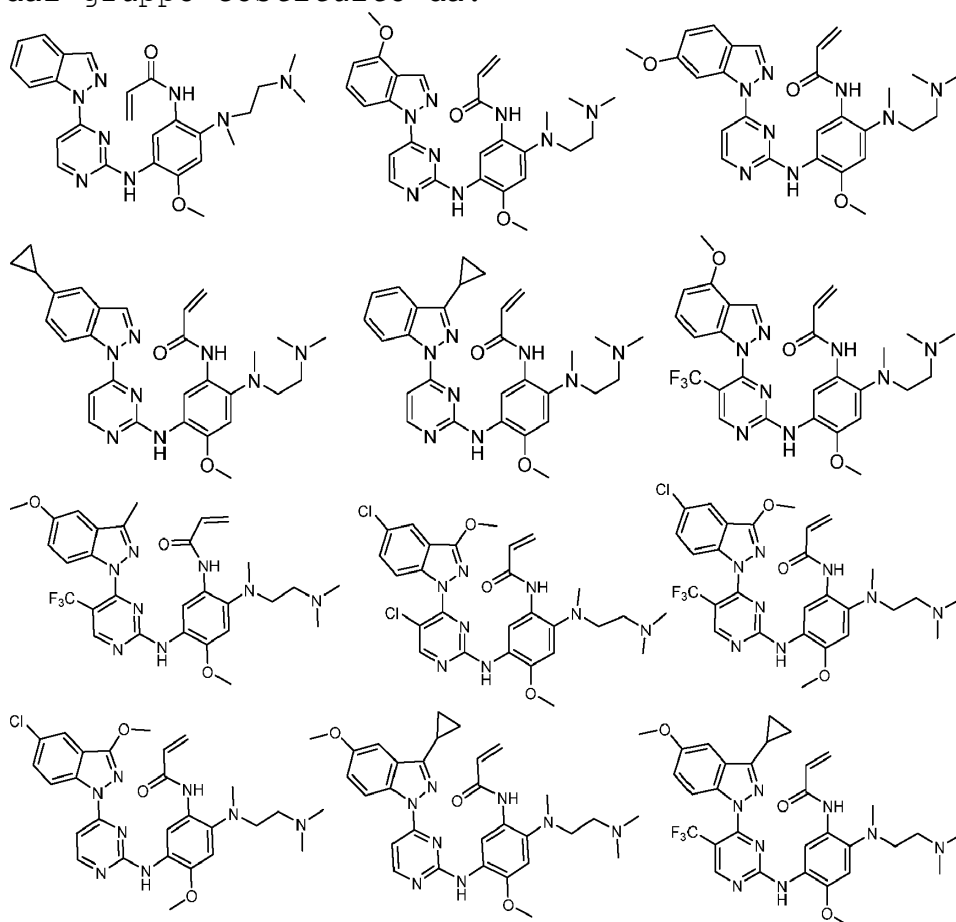
selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile, R_3 è selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile; $R, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, m$ e r sono come definito nel composto di formula (I).

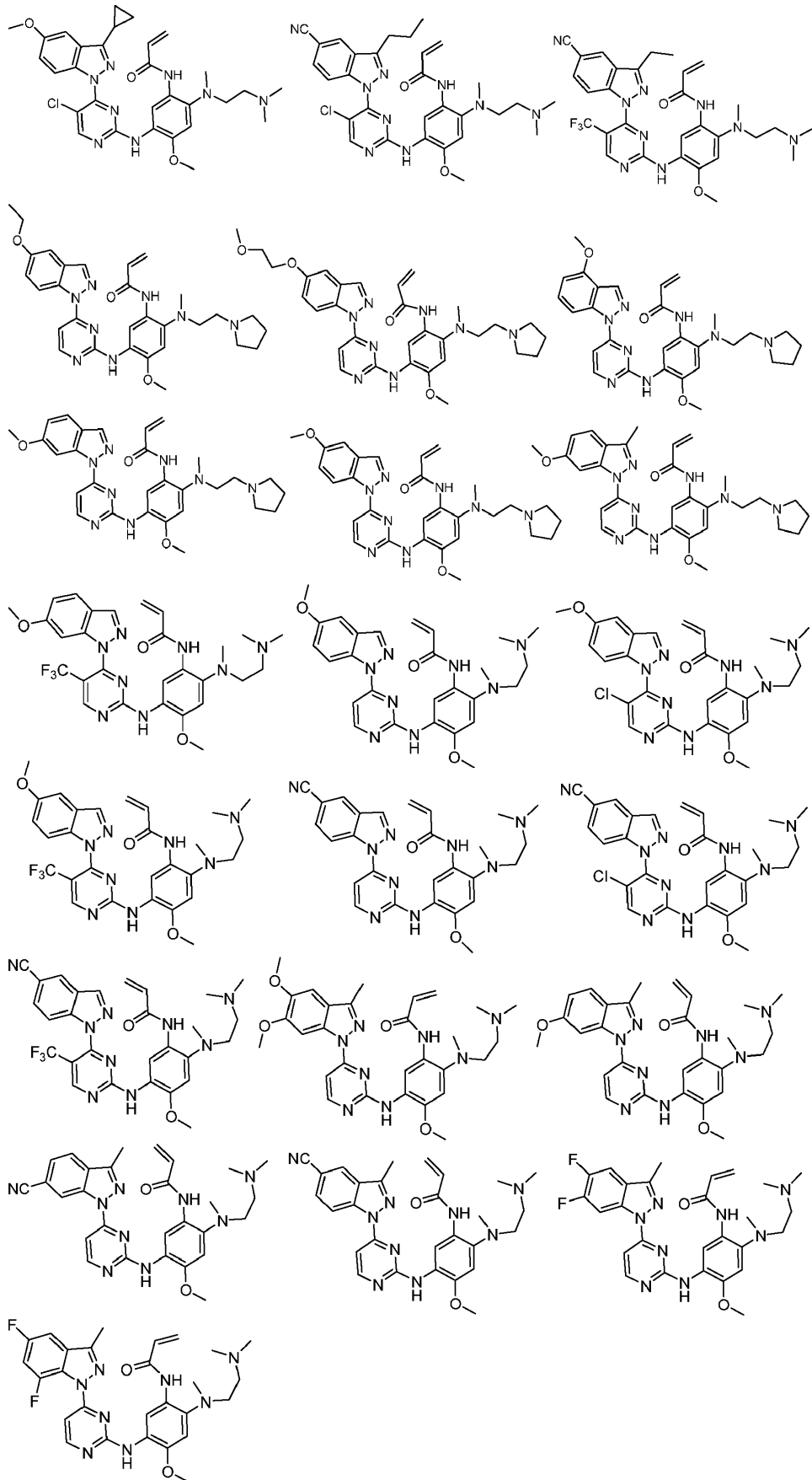
In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da un composto di formula (IVA1-4) e un composto di formula (IVA1-5):



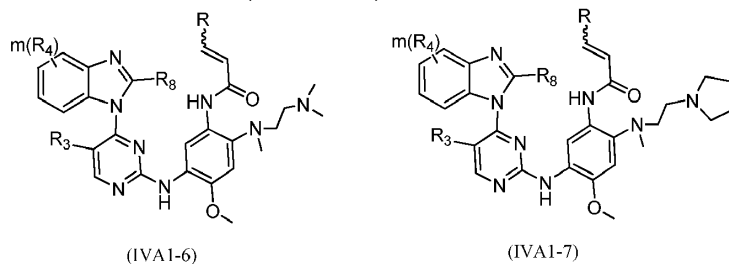
dove R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile, R , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} m e r sono come definito nel composto di formula (I).

Nella forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile di esso è selezionato dal gruppo costituito da:



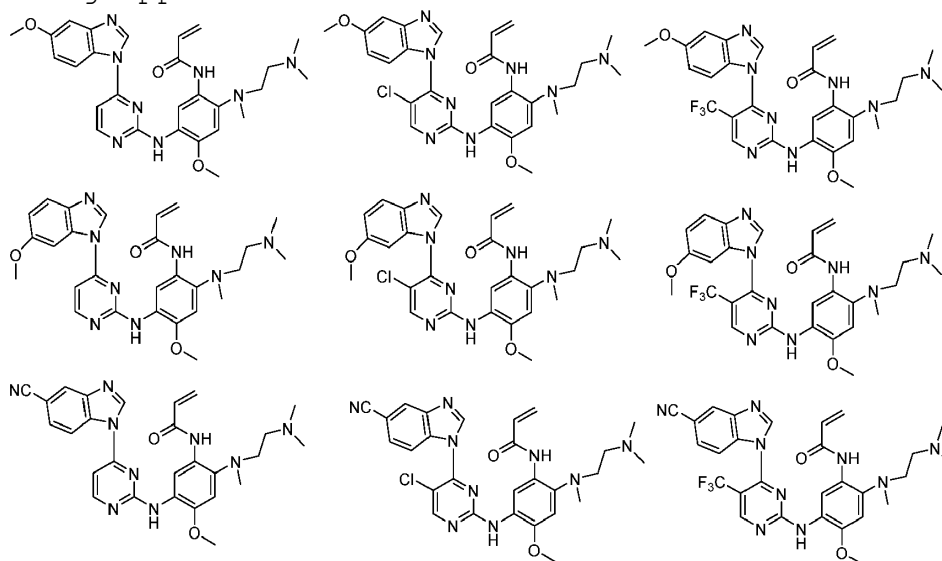


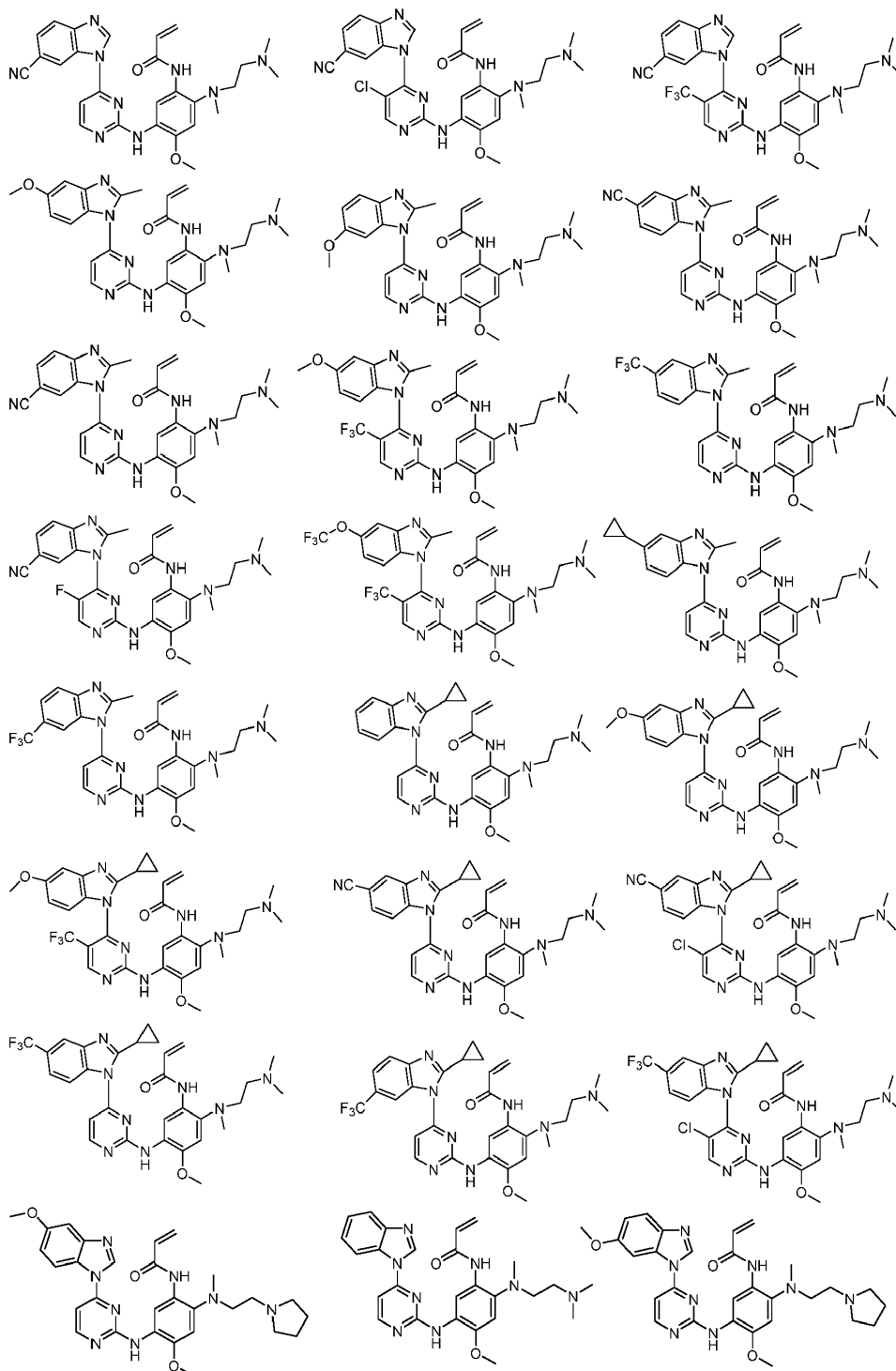
In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da un composto di formula (IVA1-6) e un composto di formula (IVA1-7):



dove R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile, R , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} m e r sono come definito nel composto di formula (I).

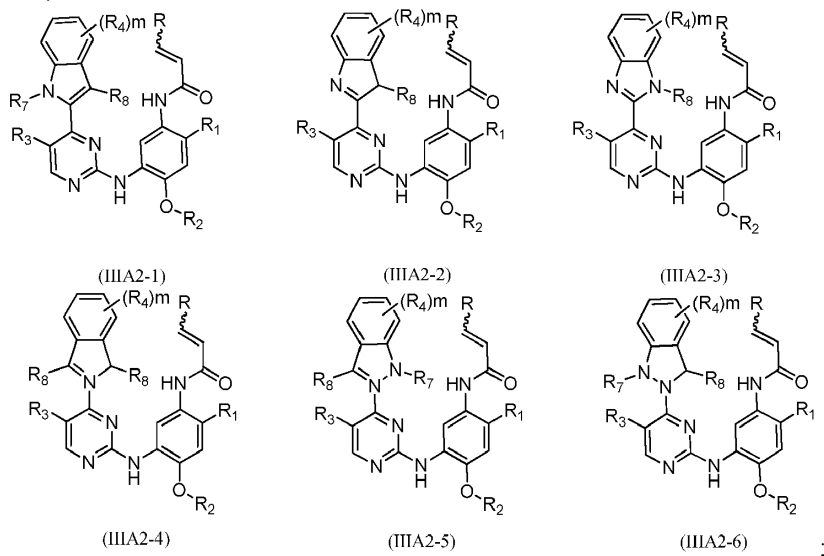
Nella forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile di esso è selezionato dal gruppo costituito da:





In una forma di realizzazione più preferita, il composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo costituito da un composto di formula (IIIA2-1), un composto di formula (IIIA2-2), un composto di formula

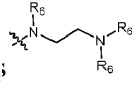
(IIIA2-3), un composto di formula (IIIA2-4), un composto di formula (IIIA2-5) e un composto di formula (IIIA2-6):



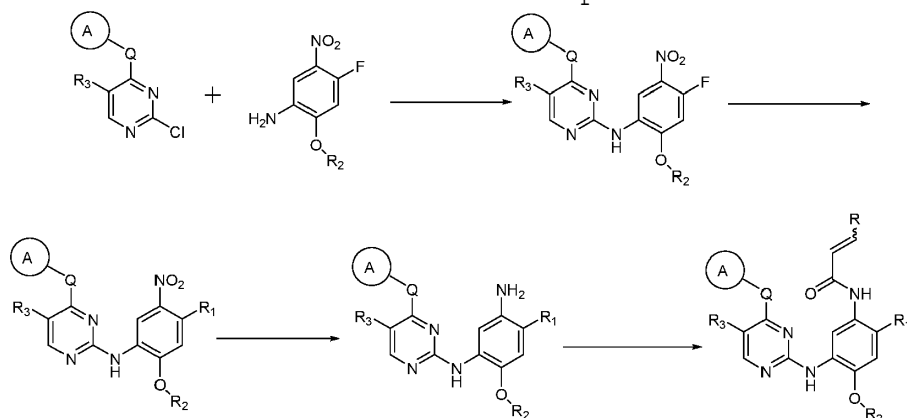
dove R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile; R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definito nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile, R_3 è selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile; R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definito nel composto di formula (I).

In una forma di realizzazione più preferita, nel composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale

farmaceuticamente accettabile, R_1 è  ; R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometile e trifluorometile; R_3 è selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile, $R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ m e r sono come definito nel composto di formula (I).

In un altro aspetto, la presente invenzione prevede un procedimento di preparazione del composto di formula (I), laddove lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile comprende le fasi di:



dove l'anello A, Q, X₁, X₂, X₃, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ m, r e q è come definito nel composto di formula (I).

In un altro aspetto, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile e un vettore farmaceuticamente accettabile.

In un altro aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso del suddetto composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmacologicamente accettabile o la suddetta composizione farmaceutica nella preparazione di un medicinale per il trattamento di una malattia mediata dall'attività del mutante EGFR, in particolare il mutante EGFR- L858R, il mutante EGFR-T790M e l'attività del mutante attivato dalla delezione dell'esone 19.

In un altro aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso del suddetto composto di formula (I), dello stereoisomero o del suo sale farmacologicamente accettabile o della suddetta composizione farmaceutica nella preparazione di un medicinale per il trattamento di una malattia mediata solo o in parte dall'attività del mutante EGFR.

In un altro aspetto, la presente invenzione riguarda l'uso del suddetto composto di formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile o la suddetta composizione farmaceutica nella preparazione di un medicinale per il trattamento del tumore.

In una forma di realizzazione più preferita, il tumore è selezionato dal gruppo composto da tumore ovarico, tumore cervicale, tumore colorettales, tumore al

seno, tumore pancreatico, glioma, glioblastoma, melanoma, tumore alla prostata, leucemia, linfoma, linfoma non-Hodgkin, tumore gastrico, tumore al polmone, carcinoma epatocellulare, tumore gastrico, tumore stromale gastrointestinale (GIST), tumore alla tiroide, colangiocarcinoma, cancro endometriale, tumore renale, linfoma anaplastico a grandi cellule, leucemia mieloide acuta (AML), mieloma multiplo, melanoma o mesotelioma, preferibilmente tumore al polmone non a piccole cellule.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Descrizione dettagliata: salvo indicazione contraria, i seguenti termini utilizzati nella descrizione e nelle rivendicazioni hanno il seguente significato.

"C₁₋₈ alchile" si riferisce ad un gruppo alchilico a catena dritta o ramificata avente da 1 a 8 atomi di carbonio, "alchile" si riferisce ad un gruppo idrocarburo alifatico saturo, C₀₋₈ si riferisce al gruppo alchilico privo di carbonio e C₁₋₈ gruppo alchile, come metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, t-butile, sec-butile, n-pentile, 1,1-dimetilpropile, 1,2-dimetilpropile, 2,2-dimetilpropile, 1-etilpropile, 2-metilbutile, 3-metilbutile, n-esile, 1-etil-2-metilpropile, 1,1,2-trimetilpropile, 1,1-dimetilpropile, 1,2-

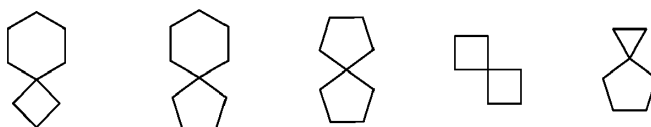
dimetilbutile, 2,2-dimetilbutile, 1,3-dimetilbutile, 2-etilbutile, 2-metilpentile, 3-metilpentile, 4-metilpentile, 2,3-dimetilbutile, n-eptile, 2-metilesile, 3-metilesile, 4-metilesile, 5-metilesile, 2,3-dimetilpentile, 2,4-dimetilpentile, 2,2-dimetilpentile, 3,3-dimetilpentile, 2-etilpentile, 3-etilpentile, n-ottile, 2,3-dimetilesile, 2,4-dimetilesile, 2,5-dimetilesile, 2,2-dimetilesile, 3,3-dimetilesile, 4,4-dimetilesile, 2-etilesile, 3-etilesile, 4-etilesile, 2-metil-2-etilpentile, 2-metil-3-etilpentile e vari loro isomeri a catena ramificata.

L'alchile può essere sostituito o non sostituito. Quando l'alchile è sostituito, il sostituente può essere sostituito in qualsiasi punto di connessione disponibile, ed è preferibilmente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterociclicilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-

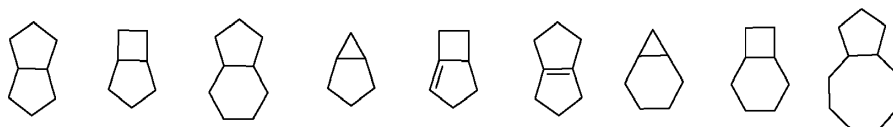
$C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$.

"Cicloalchile" si riferisce a un sostituyente idrocarburo monociclico o policiclico saturo o parzialmente insaturo, "C₃₋₈ cicloalchile" si riferisce a un gruppo cicloalchilico con 3-8 atomi di carbonio, "cicloalchile da 5 a 10 membri" si riferisce a un gruppo cicloalchilico con 5-10 atomi di carbonio, per esempio: Esempi di cicloalchile monociclico includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, ciclopentenile, cicloesile, cicloesenile, cicloesadienile, cicloeptile, cicloeptatrienile e cicloottile.

Il cicloalchile policiclico include un cicloalchile con un anello spiro, un anello fuso e un anello a ponte. "Cicloalchile spiro" si riferisce ad un gruppo policiclico con anelli collegati attraverso un atomo di carbonio comune (detto atomo spiro), in cui questi anelli possono contenere uno o più doppi legami, ma nessuno degli anelli ha un sistema π -elettrone completamente coniugato. Lo spirocicloalchile può essere diviso in mono-spiro cicloalchile, di-spiro cicloalchile o poli-spiro cicloalchile secondo il numero di atomi di spiro condivisi tra gli anelli. Esempi di spiro cicloalchilici includono:



"Cicloalchile fuso" si riferisce a un gruppo policiclico tutto carbonio in cui ogni anello del sistema condivide una coppia adiacente di atomi di carbonio con un altro anello, dove uno o più anelli possono contenere uno o più doppi legami, ma nessuno degli anelli ha un sistema elettronico π completamente coniugato. Secondo il numero di anelli membri, il cicloalchile fuso può essere diviso in biciclico, tricyclico, tetracyclico e policiclico fuso. Esempi di cicloalchile fuso includono:



"Cicloalchile a ponte" si riferisce a un gruppo policiclico tutto carbonio in cui due anelli qualsiasi del sistema condividono due atomi di carbonio disconnessi, dove questi anelli possono contenere uno o più doppi legami, ma nessuno degli anelli ha un sistema elettronico π completamente coniugato. Secondo il numero di anelli membri, il cicloalchile a ponte può essere diviso in cicloalchile a ponte ciclico, tricyclico, tetracyclico e policiclico. Esempi di cicloalchile a ponte includono:



Il cicloalchile può essere fuso all'anello dell'arile, dell'eteroarile o dell'eterociclico, dove l'anello collegato alla struttura madre è il cicloalchile e gli esempi includono l'indanile, il tetraidronaftile e il benzocicloetilachile.

Il cicloalchile può essere facoltativamente sostituito o non sostituito. Quando il cicloalchile è sostituito, il sostituente è preferibilmente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, solfidrile, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)_rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀.

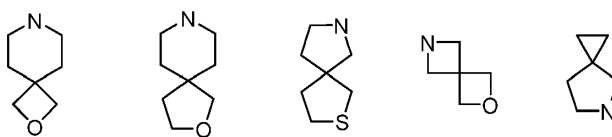
"Eterociclico" si riferisce a un sostituente idrocarburo ciclico monociclico o policiclico saturo o parzialmente insaturo, dove uno o più atomi dell'anello sono eteroatomi selezionati dal gruppo composto da azoto, ossigeno e S(O)_r (dove r è un numero intero da 0 a 2), ma la parte ciclica non include -O-O-, -O-S-

o -S-S- e i restanti atomi dell'anello sono carbonio. L'espressione "eterociclico da 5 a 10 membri" si riferisce ad un gruppo eterociclico comprendente da 5 a 10 atomi dell'anello, mentre l'espressione "eterociclico da 3 a 8 membri" si riferisce ad un gruppo eterociclico comprendente da 3 a 8 atomi dell'anello.

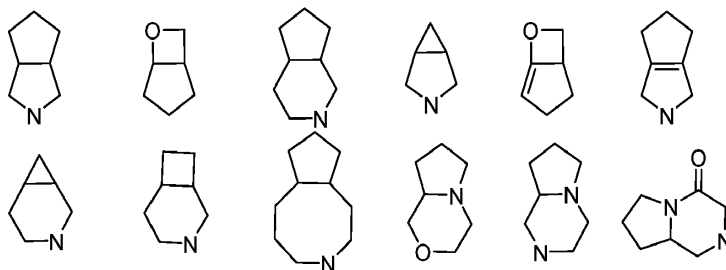
Esempi di eterociclico monociclico includono pirrolidinile, piperidinile, piperazinile, morfolinile, tio-morfolinile e omopiperazinile.

Il gruppo eterociclico policiclico comprende un eterociclico avente un anello spiro, un anello fuso e un anello a ponte. "Eterociclico spiro" si riferisce ad un gruppo eterociclico policiclico con anelli collegati tramite un atomo comune (chiamato atomo spiro) condiviso tra gli anelli, in cui uno o più atomi dell'anello sono eteroatomi selezionati dal gruppo costituito da azoto, ossigeno e S(O)_r (in cui n è un numero intero da 0 a 2) e i restanti atomi dell'anello sono atomi di carbonio. Questi anelli possono contenere uno o più doppi legami, ma nessuno degli anelli ha un sistema π-elettrone completamente coniugato. Lo spirocicloalchile può essere diviso in mono-spiro eterociclico, di-spiro eterociclico e poli-spiro eterociclico secondo il numero degli atomi di spiro con-

divisi tra gli anelli. Esempi di spiro eterociclico includono:

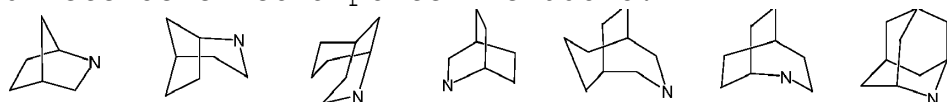


"Eterociclico fuso" si riferisce ad un gruppo eterociclico policiclico in cui ogni anello del sistema condivide una coppia adiacente di atomi con un altro anello, laddove uno o più anelli possono contenere uno o più doppi legami, ma nessuno degli anelli ha un sistema elettronico π completamente coniugato e in cui uno o più atomi dell'anello sono eteroatomi selezionati dal gruppo costituito da azoto, ossigeno e S(O)_r (in cui n è un numero intero da 0 a 2) e i restanti atomi dell'anello sono atomi di carbonio. Secondo il numero di anelli membri, l'eterociclico fuso può essere diviso in biciclicico, triciclicico, tetraciclicico e policiclicico. Esempi di eterociclico fuso includono:

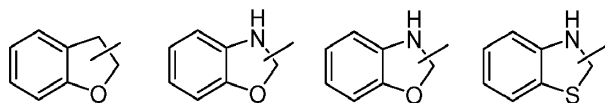


"Eterociclico a ponte" si riferisce ad un gruppo eterociclico policiclico in cui ogni anello del sistema condivide una coppia adiacente di atomi con un altro

anello, laddove uno o più anelli possono contenere uno o più doppi legami, ma nessuno degli anelli ha un sistema elettronico π completamente coniugato e in cui uno o più atomi dell'anello sono eteroatomi selezionati dal gruppo costituito da azoto, ossigeno e S(O)_r (in cui n è un numero intero da 0 a 2) e i restanti atomi dell'anello sono atomi di carbonio. Secondo il numero di anelli membri, l'eterociclico a ponte può essere diviso in eterociclico a ponte biciclico, triciclico, tetraciclico e policiclico. Esempi di eterociclico a ponte includono:



L'eterociclico può essere fuso all'anello di arile, eteroarile o cicloalchile, laddove l'anello collegato alla struttura madre è l'eterociclico; gli esempi includono:

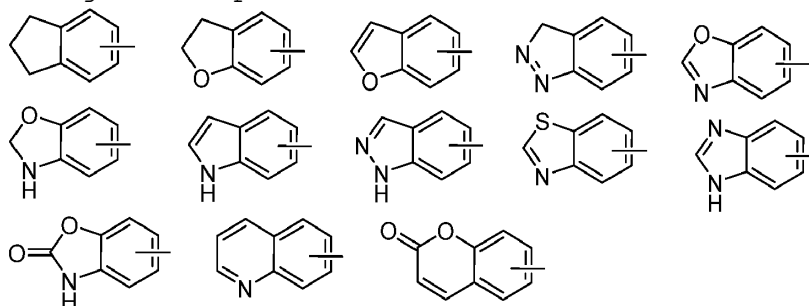


L'eterociclico può essere facoltativamente sostituito o non sostituito. Quando l'eterociclico è sostituito, il sostituto è preferibilmente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, solfidrile, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicli-

lossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀.

"Arile" si riferisce a un monociclo all-carbon o a un policiclo fuso (cioè, un anello del sistema condivide una coppia adiacente di atomi di carbonio con un altro anello) con un sistema elettronico π coniugato.

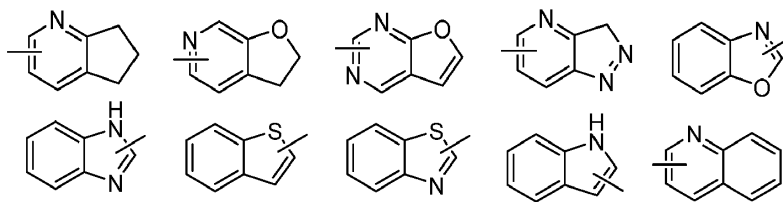
"C₅₋₁₀ arile" si riferisce a un gruppo arilico all-carbon contenente da 5 a 10 atomi di carbonio; "arile da 5 a 10 membri" si riferisce a un gruppo arilico all-carbon contenente da 5 a 10 atomi di carbonio, come fenile e naftile. L'arile può essere fuso all'anello di eteroarile, eterociclico o cicloalchile, laddove l'anello collegato alla struttura madre è arile e gli esempi includono:



L'arile può essere sostituito o non sostituito. Quando l'alchile è sostituito, il sostituto è preferibil-

mente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, sulfidri-
 le, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile,
 C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a
 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eteroci-
 cliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi,
 C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroari-
 lossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 mem-
 bri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-
 C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -
 N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀.

"Eteroarile" si riferisce a un sistema eteroaromatico
 contenente da 1 a 4 eteroatomi, dove gli eteroatomi
 includono azoto, ossigeno o S(O)r (dove r è un intero
 da 0 a 2). L'eteroarile da 5 a 7 membri si riferisce
 a un sistema eteroaromatico che ha atomi da 5 a 7
 anelli; l'eteroarile da 5 a 10 membri si riferisce a
 un sistema eteroaromatico che ha atomi da 5 a 10 come
 furile, tienile, piridile, pirrolile, N-alchile pir-
 rolile, pirimidinile, pirazinile, imidazolile e te-
 trazolile. L'eteroarile può essere fuso all'anello di
 arile, eterociclico o cicloalchile, laddove l'anello
 collegato alla struttura madre è eteroarile e gli
 esempi includono:



L'eteroarile può essere facoltativamente sostituito o non sostituito. Quando l'eteroarile è sostituito, il sostituito è preferibilmente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, solfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterociclicosi da 3 a 8 membri, eterocicclitio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, C₀₋₈-S(O)_rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀.

"Alchenile" si riferisce a un gruppo alchilico come definito sopra che ha almeno due atomi di carbonio e almeno un doppio legame carbonio-carbonio; C₂₋₈ alchenile si riferisce a un gruppo alchilico a catena dritta o ramificata con 2-8 atomi di carbonio, per esempio, vinile, 1-propenile, 2-propenile, 1-, 2- o 3-butenile.

L'alchinile può essere sostituito o non sostituito. Quando l'alchinile è sostituito, il sostituto è preferibilmente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, solfidrile, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀.

"Alchinile" si riferisce a un gruppo alchilico come definito sopra che ha almeno due atomi di carbonio e almeno un triplo legame carbonio-carbonio, C₂₋₈ alchinile si riferisce a un gruppo alchinilico a catena dritta o ramificata con 2-8 carboni, per esempio, etinile, 1-propinile, 2-propinile, 1-, 2- o 3-butinile.

L'alchinile può essere sostituito o non sostituito. Quando l'alchinile è sostituito, il sostituito è preferibilmente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, solfidrile, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋

8 alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀.

"Alcossi" si riferisce a un -O-(alchile), dove l'alchile è come definito sopra. C₁₋₈ alcossi si riferisce a un alcossi che ha da 1 a 8 carboni e gli esempi includono metossi, etossi, propossi e butossi.

L'alcossi può essere facoltativamente sostituito o non sostituito. Quando l'alcossi è sostituito, il sostituto è preferibilmente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchenile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-

$C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$

"Cicloalcoosi" si riferisce a un $-O-$ (cicloalchile non sostituito), dove il cicloalchile è come definito sopra. C_{3-8} cicloalcoosi si riferisce a un gruppo cicloalcoosi che ha da 3 a 8 carboni ed esempi includono ciclopropossi, ciclobutilossi, ciclopentilossi e cicloesilossi.

Il cicloalcoosi può essere facoltativamente sostituito o non sostituito. Quando il cicloalcoosi è sostituito, il sostituto è preferibilmente uno o più gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, solfidrile, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C_{5-10} arile, C_{5-10} arilossi, C_{5-10} ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$.

"Alo C_{1-8} alchile" si riferisce a un gruppo alchilico C_{1-8} in cui gli idrogeni nell'alchile sono sostituiti da atomi di fluoro, cloro, bromo e iodio, per esem-

pio, difluorometile, diclorometile, dibromometile, trifluorometile, triclorometile e tribromometile.

"AloC₁₋₈alcossi" si riferisce a un gruppo C₁₋₈ alcossi in cui gli idrogeni nell'alchile sono sostituiti da fluoro, cloro, bromo e iodio, per esempio, difluorometossi, diclorometossi, dibromometossi, trifluorometossi, triclorometossi e tribromometossi.

"Alogeno" si riferisce a fluoro, cloro, bromo o iodio.

"C(O)R₁₀" si riferisce a un gruppo carbonile sostituito da R₁₀.

"-C₀₋₈-P(O)R₁₁R₁₂" si riferisce a un gruppo fosforilico C₀₋₈ alchilico sostituito da R₁₁ e R₁₂, dove R₁₁ e R₁₂ sono opzionalmente il medesimo o diversi sostituenti.

"THF" si riferisce al tetraidrofurano.

"DCM" si riferisce al diclorometano.

"DMF" si riferisce a N,N-dimetilformammide.

"DIPEA" si riferisce alla diisopropilettilammina.

"Facoltativo" o "facoltativamente" significa che l'evento o la circostanza descritta successivamente può verificarsi, ma non necessariamente. Il suo significato include i casi in cui l'evento o la circostanza si verifica o non si verifica. Per esempio, "eterociclico facoltativamente sostituito da alchile"

significa che il gruppo alchile può essere, ma non deve necessariamente essere presente. Il suo significato include i casi in cui l'eterociclico è sostituito o non sostituito da alchile.

"Sostituito" si riferisce a uno o più atomi di idrogeno in un gruppo, preferibilmente fino a 5, preferibilmente da 1 a 3 atomi di idrogeno, indipendentemente sostituito dal corrispondente numero di sostituenti. Apparentemente, i sostituenti sono solo posizionati nelle loro possibili posizioni chimiche e le sostituzioni possibili o impossibili possono essere determinate (attraverso esperimenti o teoria) da coloro che sono esperti nella tecnica senza sforzi eccessivi. Per esempio, la combinazione di ammino o idrossi avente atomi di idrogeno con carbonio liberi con legami insaturi (come l'olefinico) può essere instabile.

Per "composizione farmaceutica" si intende una miscela di uno o più dei composti descritti nella presente invenzione o di sali fisiologicamente/farmaceuticamente accettabili e di altri componenti chimici quali vettori ed eccipienti fisiologicamente/farmaceuticamente accettabili. Lo scopo di una composizione farmaceutica è quello di facilitare la somministrazione di un composto a un organismo, il

che favorisce l'assorbimento del principio attivo, ottenendo così l'attività biologica.

I seguenti esempi contribuiscono ad illustrare la presente invenzione.

Le strutture dei composti della presente invenzione sono state identificate tramite risonanza magnetica nucleare (RMN) e/o cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-SM). Lo spostamento chimico NMR è dato in 10^{-6} (ppm). NMR è stato determinato da una macchina Bruker AVANCE-400, i solventi per la determinazione sono dimetilsolfossido deuterato (DMSO- d_6), metanolo deuterato (CD₃OD) e cloroformio deuterato (CDCl₃) e lo standard interno è tetrametilsilano (TMS).

La cromatografia liquida-spettrometria di massa (CL-SM) è stata determinata mediante uno spettrometro di massa Agilent 1200 Infinity Series. La HPLC è stata determinata su uno spettrometro per cromatografia liquida ad alta pressione Agilent 1200DAD (colonna cromatografica Sunfire C18 150×4,6 mm) e su uno spettrometro per cromatografia liquida ad alta pressione Waters 2695-2996 (colonna cromatografica Gemini C18 150×4,6 mm).

Per la cromatografia in gel di silice su strato sottile (TLC) è stata utilizzata la piastra in gel di

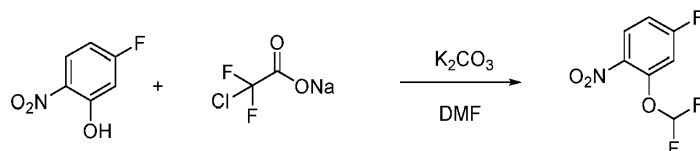
silice Yantai Huanghai HSGF254 o Qingdao GF254. La dimensione delle piastre usate in TLC era da 0,15 mm a 0,2 mm e la dimensione delle piastre usate nella purificazione del prodotto era da 0,4 mm a 0,5 mm. La cromatografia su colonna ha generalmente utilizzato come supporto il gel di silice Yantai Huanghai da 200 a 300 mesh.

I materiali di partenza utilizzati negli esempi della presente invenzione sono noti e disponibili in commercio o possono essere sintetizzati adottando o secondo il metodo noto nella tecnica.

Se non diversamente specificato, tutte le reazioni della presente invenzione sono effettuate sotto agitazione magnetica continua in un'atmosfera secca di azoto o argon; il solvente è secco e la temperatura di reazione è in gradi Celsius.

Preparazione degli intermedi

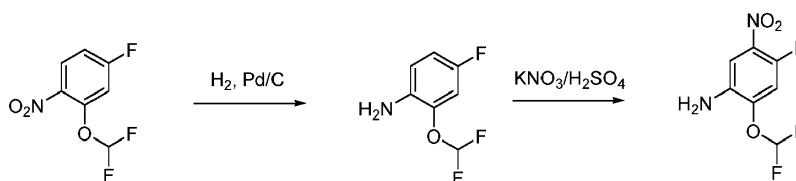
1. Intermedio 1: preparazione di 2-(difluorometossi)-4-fluoronitrobenzene



5-fluoro-2-nitrofenolo (3,0 g, 19,1 mmol) e carbonato di potassio (5,28 g, 38,2 mmol) sono stati dissolti in DMF, seguiti dall'aggiunta di clorodifluoroacetato di sodio (4,37 g, 28,6 mmol). La soluzione di reazio-

ne è stata riscaldata fino a 100°C in atmosfera di azoto e agitata per 16 ore, poi è stata concentrata. H₂O (50 mL) ed etere metiliterbutilico (50 mL) sono stati aggiunti al residuo risultante per l'estrazione. La fase organica è stata lavata tre volte con acqua, asciugata su solfato di magnesio anidro, filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere 2-(difluorometossi)-4-fluoronitrobenzene (3,0 g, 75%).

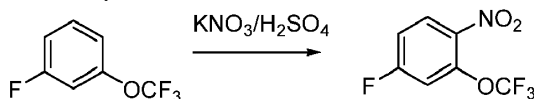
2. Intermedio 2: preparazione di 2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitroanilina



2-(difluorometossi)-4-fluoronitrobenzene (3,0 g, 14,5 mmol) è stato dissolto in metanolo (30 mL), seguito da aggiunta di Pd/C (500 mg) e ha reagito in atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente per 2 ore. Dopo che la TLC ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata attraverso la celite e il filtrato è stato concentrato per ottenere un prodotto grezzo (1,7 g, 66%). Il prodotto grezzo è stato accuratamente dissolto in acido solforico concentrato (5 mL) in un bagno di ghiaccio. Dopo

che la miscela di reazione è stata agitata per ottenere una soluzione chiara in un bagno di ghiaccio, il nitrato di potassio (1,1 g, 9,5 mmol) è stato aggiunto lentamente in lotti e poi la reazione è stata agitata per 3 ore in un bagno di ghiaccio. Dopo che la LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata aggiunta lentamente alla soluzione acquosa di carbonato di sodio saturo (100 mL). Dopo aver spento la reazione, la fase acquosa è stata estratta con etere metil tert-butil etere (3×20 mL), poi la fase organica è stata essiccata su solfato di magnesio anidro e filtrata. Il filtrato è stato concentrato e il residuo risultante è stato purificato mediante colonna flash di gel di silice per ottenere 2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitroanilina (2,0 g, 90%).

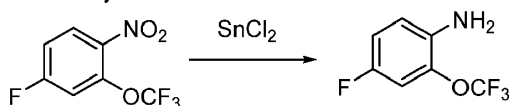
3. Intermedio 3: preparazione di 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometossi)benzene



Il 3-fluoro-trifluorometossi benzene (20 g) è stato dissolto in 40 ml di acido solforico concentrato sotto raffreddamento in acqua ghiacciata. Il nitrato di potassio (28 g) è stato aggiunto in lotti sotto agitazione rapida. La miscela di reazione è stata mante-

nuta a 0°C per 3 ore e quindi raffreddata a temperatura ambiente. La soluzione di reazione è stata versata in 1 kg di ghiaccio tritato con cura, agitata per 30 minuti, estratta con acetato di etile, essicata su solfato di sodio, filtrata e il filtrato è stato evaporato. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 12 g di prodotto grezzo come liquido giallastro.

4. Intermedio 4: preparazione di 4-fluoro-2-(trifluorometossi)anilina

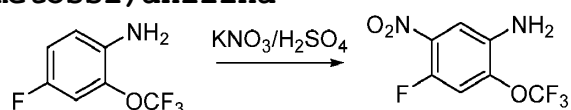


Il prodotto grezzo (12 g) di 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometossi)benzene preparato nella fase precedente è stato dissolto in 100 mL di etanolo anidro con la successiva aggiunta di cloruro stannoso diidrato (25 g) sotto raffreddamento in acqua ghiacciata. La soluzione di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Una soluzione acquosa di idrossido di sodio 1 N è stata aggiunta per regolare il pH a circa 12. La soluzione di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato estratto con etilacetato. L'estratto è stato essiccato su solfato di sodio anidro e poi filtrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna

per ottenere 4-fluoro-2-(trifluorometossi)anilina come liquido oleoso giallastro (4,78 g, 46%).

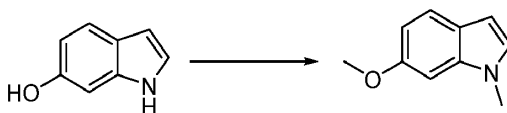
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (dd, $J = 5,4, 8,8$ Hz, 1H), 3,87-3.59 (br, 2H).

5. Intermedio 5: preparazione di 4-fluoro-5-nitro-2-(trifluorometossi)anilina



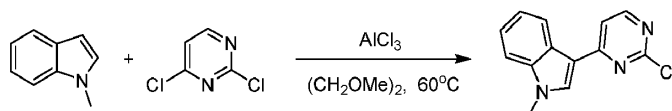
4-fluoro-2-(trifluorometossi)anilina (2,5 g) è stata dissolta in acido solforico concentrato (10 mL) sotto raffreddamento in acqua ghiacciata, seguita dall'aggiunta di nitrato di potassio (3 g) e poi la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La soluzione di reazione è stata versata in acqua ghiacciata e una soluzione acquosa di idrossido di sodio 3 N è stata aggiunta per regolare il pH a circa 10. La miscela di reazione è stata estratta con etilacetato e l'estratto è stato essiccato su solfato di sodio anidro, filtrato e concentrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 4-fluoro-5-nitro-2-(trifluorometossi)anilina (1,79 g, 58%).

6. Intermedio 6: preparazione di 6-metossi-1-metil-1H-indolo



1*H*-indolo-6-olo (1 g, 7,51 mmol) è stato dissolto in DMF anidro (20 mL) e NaH (900 mg, 22,53 mmol) è stato aggiunto in lotti in un bagno di ghiaccio. La reazione è stata agitata in un bagno di ghiaccio per 20 minuti, poi lo ioduro di metile (2,67 g, 18,78 mmol) è stato aggiunto a goccia e lentamente. La reazione è stata agitata per 2 ore in un bagno di ghiaccio. Dopo che la LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la reazione è stata estinta con NH₄ saturo (40 mL) in un bagno di ghiaccio ed estratto con metil terz-butyl etere (3 × 30 mL). Le fasi organiche sono state combinate, lavate con acqua (20 mL×2), essiccate su solfato di magnesio anidro, filtrate e concentrate. Il residuo risultante è stato purificato mediante colonna flash di gel di silice per ottenere il prodotto 6-metossi-1-metil-*H*-indolo (1,1 g, 90%).

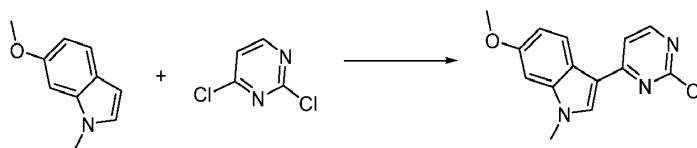
7. Intermedio 7: preparazione di 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-indolo



N-metilindolo (300 mg, 2,29 mmol), 2,4-dicloropirimidina (340 mg, 2,30 mmol) e tricloruro di alluminio anidro (460 mg, 3,43 mmol) sono stati dissolti in etere etilenico dimetilico (12 mL). La rea-

zione è stata riscaldata a 60°C in atmosfera di azoto e agitata per 3 ore. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata versata in una miscela di acqua e ghiaccio (circa 50 mL) ed estratta con etere metil terbutilico (20 mL×3). Le fasi organiche sono state combinate, essiccate su solfato di magnesio anidro, filtrate e concentrate. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere il prodotto 3-(2-cloropirimidin-4-ile)-1-metil-1H-indolo (400 mg, 72%).

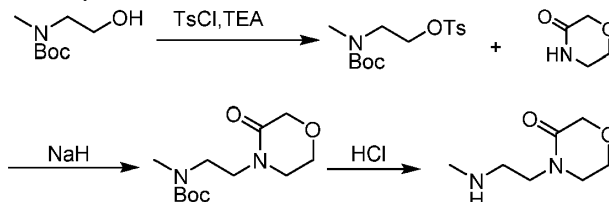
8. Intermedio 8: preparazione di 3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo



6-metossi-1-metil-1H-indolo (300 mg, 1,86 mmol) e 2,4-dicloropirimidina (330 mg, 2,23 mmol) sono stati dissolti in etere dimetilico etilenglicole (10 mL), seguito dall'aggiunta di tricloruro di alluminio anidro (500 mg, 3,72 mmol). La reazione è stata riscaldata a 60°C in atmosfera di azoto e agitata per 3 ore. Dopo che la LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata versata in una miscela di acqua e ghiaccio (circa 50 mL) ed estratta con etere metil ter-butil etere (50 mL×3). Le fasi organiche sono state combinate, lavate

successivamente con bicarbonato di sodio saturo (30 mL×2) e H₂O (30 mL), essiccate, filtrate e concentrate. Il residuo risultante è stato purificato mediante colonna di gel di silice flash per ottenere il prodotto 3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo (120 mg, 24%).

9. Intermedio 9: preparazione di 4-(2-(metilammino)etil)morfolin-3-one



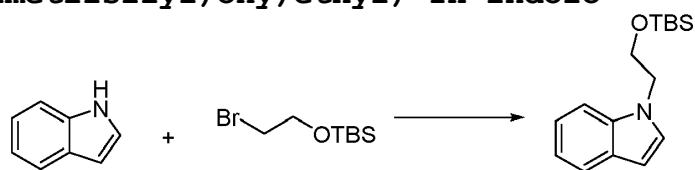
Il *tert*-butil (2-idrossietil)(metil)carbammato (300 mg, 1,71 mmol) e la trietilammina (350 mg, 3,42 mmol) sono stati sciolti in diclorometano anidro (10 mL). Il *p*-toluene cloruro di solfonile (490 mg, 2,57 mmol) è stato aggiunto in lotti a temperatura ambiente. La miscela è stata mescolata per 2 ore a temperatura ambiente. Dopo che la LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata lavata successivamente con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo (10 mL), IN HCl (10 mL) e H₂O (10 mL × 2), essiccata su solfato di magnesio anidro e filtrata. Il filtrato è stato concentrato per ottenere il prodotto grezzo 2-((*tert*-butossicarbonil)(metil)ammino)etile

metilbenzensolfonato (560 mg, 99%), che è stato usato direttamente nella fase successiva senza ulteriore lavorazione.

Morfolin-3-one (180,5 mg, 1,79 mmol) è stato dissolto in DMF anidro, NaH (136 mg, 3,4 mmol) è stato aggiunto a 0°C e la reazione è stata agitata per 10 minuti in un bagno di ghiaccio. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti 2-((terz-butossicarbonil)(metilammino)etil-4-

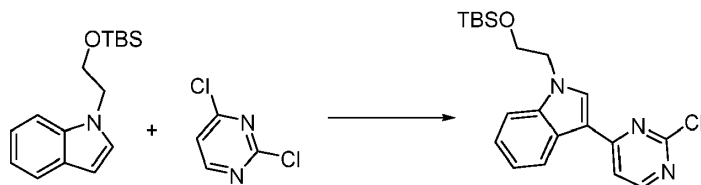
metilbenzenesulfonato (560 mg, 1,7 mmol) e la sostanza risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Dopo che la LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la reazione è stata estinta con soluzione acquosa di NH₄CL saturo (20 mL) ed estratta con diclorometano (10 mL x 2). Le fasi organiche sono state combinate, essiccate su solfato di magnesio anidro, filtrate e concentrate. Il residuo risultante è stato sciolto in una soluzione di acido cloridrico 4 N in diossano (10 mL) e agitato a temperatura ambiente per 1 ora. Dopo che la LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata per ottenere il prodotto grezzo 4-(2-(metilammino)etil)morflin-3-one (150 mg, 98%) che è stato utilizzato direttamente nella fase successiva senza ulteriore purificazione.

10. Intermedio 10: preparazione di 1-(2-((terz-butildimetilsilyl)oxy)ethyl)-1H-indolo



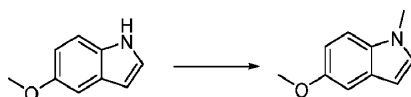
L'indolo (4,45 g, 38 mmol) è stato dissolto in 100 mL di DMF e poi è stato aggiunto idruro di sodio al 60% (4,6 g, 113,9 mmol). Dopo che la soluzione di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 minuti, ((terz-butildimetilsilil)ossi)-2-bromoetil (10 g, 41,81 mmol) è stato aggiunto a goccia. La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 1 ora. Al completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata versata in acqua ed estratta tre volte con acetato di etile. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con acqua e salamoia satura, essiccate su solfato di sodio anidro, filtrate, concentrate per ottenere un prodotto grezzo che è stato purificato mediante colonna di gel di silice flash per ottenere 1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-1H-indolo (9,54, 90%).

11. Intermedio 11: preparazione di 1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indolo



1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-1H-indolo (2 g, 7,26 mmol), 2,4-dicloropirimidine (1,2 g, 8,00 mmol) e tricloruro di alluminio (1,45 g, 10,89 mmol) sono stati dissolti in 30 mL di DME e la reazione è stata agitata a 75°C per una notte. Dopo il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata versata in una miscela di acqua e ghiaccio ed estratta con etere metil terz-butil etere. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con acqua e salamoia satura, asciugate su solfato di sodio anidro, filtrate e concentrate per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante colonna flash di gel di silice per ottenere il prodotto (1,1, 39%).

12. Intermedio 12: preparazione di 5-metossi-1-metil-1H-indolo



5-metossi-1H-indolo (2,2 g, 15 mmol) è stato dissolto in THF (30 mL) e la soluzione di reazione è stata raffreddata a 0°C prima che NaH (0,9 g, 32 mmol) fosse aggiunto sotto agitazione. La reazione è stata agitata a 0°C per 1 ora ed è stato aggiunto ioduro di

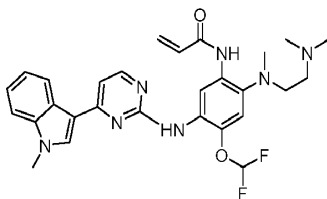
metile (4,2 g, 30 mmol) alla stessa temperatura, quindi la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Dopo la scomparsa del materiale di partenza è rilevata mediante LC-MS, la soluzione è stata regolata a pH 3 con HCl (1 N aq.). Il THF è stato rimosso sotto pressione ridotta, poi è stato aggiunto CH₂Cl₂ (60 mL). La fase organica è stato lavata con salamoia, essicata su solfato di sodio anidro, concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna (eluente: PE~PE: EtOAc = 10:1) per ottenere 5-metossi-1-metil-1H-indolo (0,9 g, 35%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,34 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H);

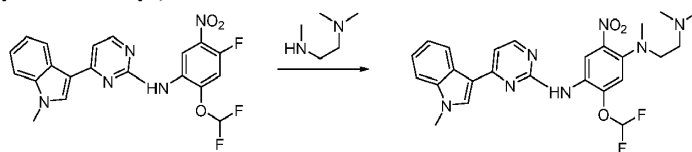
MS m/z (ESI): 162,2 [M+H]⁺.

Esempi di preparazione

Esempio 1: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)acrilammide

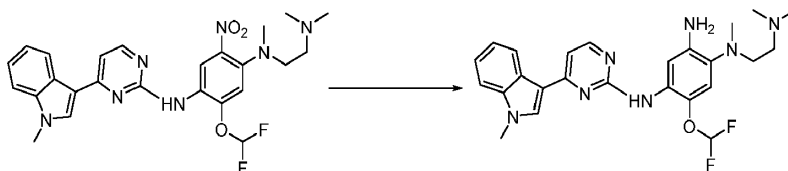


Fase 1: preparazione di 2-(difluorometossi)-N4-(2-(dimetilammino)etile)-N4-metil-N1-(4-(1-metil-1H-

indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-nitrobenzene-1,4-**diammina**

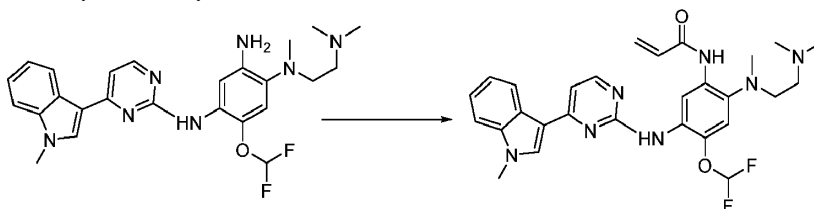
N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (250 mg, 0,58 mmol) è stata dissolta in DMF, seguito dall'aggiunta di diisopropilettilammina (150 mg, 1,16 mmol) e trimetilettilendiammina (120 mg, 1,16 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 120°C tramite microonde e ha reagito per 30 minuti. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata fino ad essiccazione. Il residuo risultante è stato estratto con diclorometano (10 mL) e H₂O (10 mL). La fase organica è stata purificata mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto 2-(difluorometossi)-*N*4-(2-(dimetilammino)etil)-*N*4-metil-*N*1-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-nitrobenzene-1,4-diammina (150 mg, 50%).

Fase 2: 5-(difluorometossi)-*N*1-(2-(dimetilammino)etil)-*N*1-metil-*N*4-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina



2-(difluorometossi)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-N4-metil-N1-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-nitrobenzene-1,4-diammina (60 mg, 0,12 mmol) è stata dissolta in metanolo, seguita da aggiunta di Pd/C (10 mg), e poi la reazione è stata agitata a temperatura ambiente in atmosfera di idrogeno per 2 ore. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per ottenere il prodotto 5-(difluorometossi)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina (55 mg, 95%) che è stato usato direttamente nella reazione successiva.

Fase 3: N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



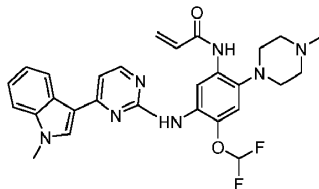
5-(difluorometossi)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina (55 mg, 0,11 mmol) e trie-

tilamina (58 mg, 0,57 mmol) sono state dissolte in tetraidrofurano anidro (15 mL). Dopo che la soluzione di reazione è stata agitata per 10 minuti in un bagno di acqua ghiacciata, il cloruro di acriloloile (0,17 mL, 1M in THF) è stato aggiunto a goccia e lentamente. La reazione è stata agitata per 30 minuti in un bagno di ghiaccio. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la reazione è stata estinta con una soluzione acquosa di NH₄Cl saturo (3 mL) e concentrata. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-metil-1 H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide (12,3 mg, 20%).

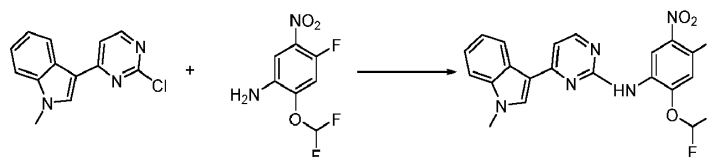
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 6,8, 1,9 Hz, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,66-6,20 (m, 3H), 5,74-5,58 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,22 (s, 6H);

MS m/z (ESI): 536,2 [M+H]⁺.

Esempio 2: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)acrilammide



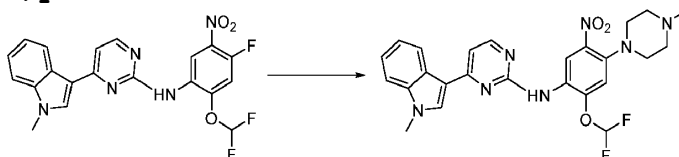
Fase 1: preparazione di N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina



3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-indolo (250 mg, 1,0 mmol), 2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitroanilina (230 mg, 1,0 mmol) e acido p-toluensolfonico monoidrato (200 mg, 1,1 mmol) sono stati dissolti in 2-pentanololo (2 mL). La reazione è stata riscaldata fino a 120°C tramite microonde e ha reagito per 1 ora. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente naturalmente e un solido scuro è stato precipitato. Il solido è stato filtrato e la torta filtrante è stata lavata con metanolo (1 mL) ed etere metil terz-butil etere (1 mL) per ottenere il prodotto grezzo N-(2-

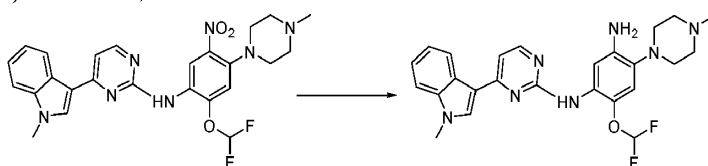
(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (250 mg).

Fase 2: preparazione di N-(2-(difluorometossi)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-ammina



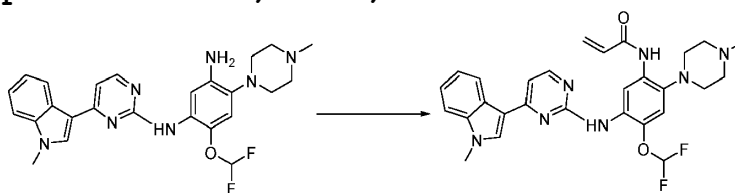
N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (150 mg, 0,35 mmol) e metilpiperazina (105 mg, 1,05 mmol) sono state dissolte in DMF (2 mL). La reazione è stata riscaldata fino a 120°C tramite microonde e ha reagito per 30 minuti. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere N-(2-(difluorometossi)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (50 mg, 28%).

Fase 3: preparazione di 6-(difluorometossi)-N1-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzene-1,3-diammina



N-(2-(difluorometossi)-4-(4-metilpiperazina-1-il)-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (50 mg, 98,0 μmol) è stata dissolta in metanolo (10 mL) e poi è stato aggiunto Pd/C (10 mg). È stata effettuata una reazione di idrogenazione a temperatura ambiente per 2 ore. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata mediante celite e il filtrato è stato concentrato per ottenere il prodotto grezzo 6-(difluorometossi)-*N*1-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzeno-1,3-diammina (40 mg, 85%) che è stato utilizzato direttamente nella reazione successiva.

Fase 4: preparazione di *N*-(4-(difluorometossi)-5-((4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)acrilammide



6-(difluorometossi)-*N*1-(4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)-4-(4-metilpiperazina-1-il)benzeno-1,3-diammina (40 mg, 83,4 μmol) e trietilammina (50 mg, 0,50 mmol) sono state dissolte in tetraidrofurano anidro (15 mL). La reazione è stata agitata per 10 minuti in un bagno di ghiaccio e il

cloruro di acriloloile (0,15 mL, 0,15 mmol, 1 M in THF) è stato aggiunto lentamente. La reazione è stata agitata per 2 ore in un bagno di ghiaccio e spento con NH₄Cl saturo (5 mL) dopo che LCMS ha dimostrato il completamento della reazione. La soluzione di reazione è stata concentrata e la soluzione acquosa rimanente è stata estratta con diclorometano (10 mL×3). Le fasi organiche sono state combinate, essiccate su solfato di magnesio anidro, filtrate e concentrate. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere N-(4-(difluorometossi)-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(4-metilpiperazina-1-il)fenil)acrilammide (12 mg, 27%).

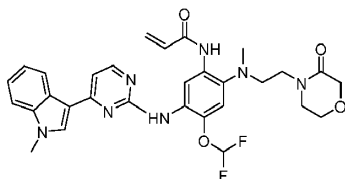
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,64-6,20 (m, 3H), 5,75 (dd, J = 10,0, 1,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,90 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 2,41 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 534,3 [M+H]⁺.

Esempio 3: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-(metile(2-(3-carbonilmorfolino)etil)ammino)-5-((4-(1-

metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-

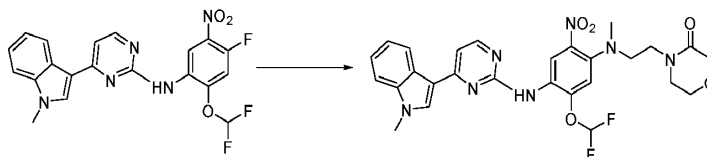
il) ammino) fenil) acrilammide



Fase 1: preparazione di 4-(2-((5-(difluorometossi)-4-

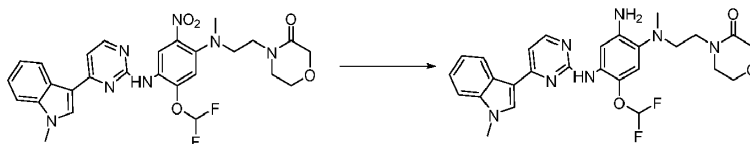
((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) ammino)-2-

nitrofenil) (metil) ammino) etil) morfolin-3-one



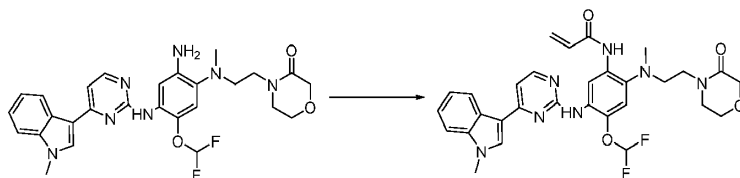
N-(2-(difluorometossi) 4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (200 mg, 0,46 mmol), 4-(2-(metilammino)etil)morfolin-3-one (110 mg, 0,69 mmol) e diisopropiletilammina (180 mg, 1,4 mmol) sono stati dissolti in DMF. La reazione è stata riscaldata fino a 120°C tramite microonde per 30 minuti. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto 4-(2-((5-(difluorometossi)-4-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) ammino)-2-nitrofenil) (metil) ammino) etil) morfolin-3-one (100 mg, 38%).

Fase 2: preparazione di 4-(2-((2-ammino-5-(difluorometossi)-4-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-nitrofenil)(metil)ammino)etil)morfolin-3-one



4-(2-((5-(difluorometossi)-4-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-nitrofenil)(metil)ammino)etil)morfolin-3-one (100 mg, 0,17 mmol) è stato dissolto in metanolo (5 mL), seguita da aggiunta di Pd/C (10 mg). E' stata effettuata una reazione di idrogenazione a temperatura ambiente per 2 ore. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata attraverso celite e il filtrato è stato concentrato per ottenere il prodotto 4-(2-((2-ammino-5-(difluorometossi)-4-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-nitrofenil)(metil)ammino)etil)morfolin-3-one (40 mg, 40%).

Fase 3: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-(metil(2-(3-carbonilmorfolino)etil)ammino)-5-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



4-(2-((2-ammino-5-(difluorometossi)-4-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)(metil)ammino)etil)morfolin-3-one (40 mg, 74,4 μ mmol) e trietilammina (40 mg, 0,37 mmol) sono stati dissolti in tetraidrofurano anidro (15 mL). La reazione è stata agitata per 10 minuti in un bagno di ghiaccio e il cloruro di acrilioile (0,1 mL, 100 μ mol, 1 M in THF) è stato aggiunto lentamente in un bagno di ghiaccio. La reazione è stata agitata per 30 minuti in un bagno di ghiaccio dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la reazione è stata estinta con NH_4Cl saturo (5 mL). La soluzione di reazione è stata concentrata, quindi la soluzione acquosa rimanente è stata estratta con diclorometano (5 mL \times 3). Le fasi organiche sono state combinate, essiccate su solfato di magnesio anidro, filtrate e concentrate. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto N-(4-(difluorometossi)-2-(metil(2-(3-carbonilmorfolino)etil)ammino)-5-((4-(1-metil-1H-

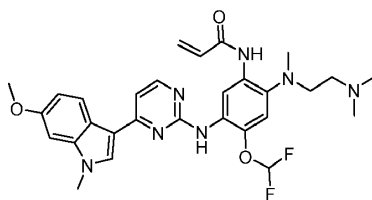
indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

(10 mg, 23%).

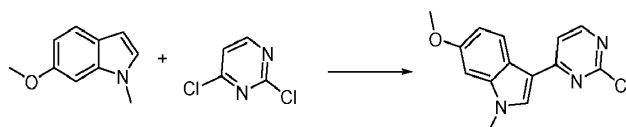
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (s, 1H), 8,83 (d, J = 44,6 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,71-6,30 (m, 3H), 5,74 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 5,7, 4,5 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,24-3,19 (m, 2H), 3,05 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 592,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 4: preparazione di *N*-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-(4-(6-metossi-1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



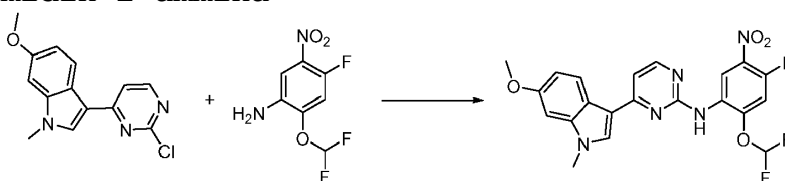
Fase 1: preparazione di 3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1*H*-indolo



6-metossi-1-metil-1*H*-indolo (300 mg, 1,86 mmol) e 2,4-dicloropirimidina (330 mg, 2,23 mmol) sono stati dissolti in etere etilenico dimetilico (10 mL), poi è

stato aggiunto tricloruro di alluminio anidro (500 mg, 3,72 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 60°C in atmosfera di azoto e agitata per 3 ore. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata versata in circa 50 mL di acqua ghiacciata ed estratta con metil-terz-butil etere (50 mL × 3). Le fasi organiche sono state combinate, lavate successivamente con bicarbonato di sodio saturo (30 mL × 2) e H₂O (30 mL), essiccate, filtrate e concentrate. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice per ottenere il prodotto 3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo (120 mg, 24%).

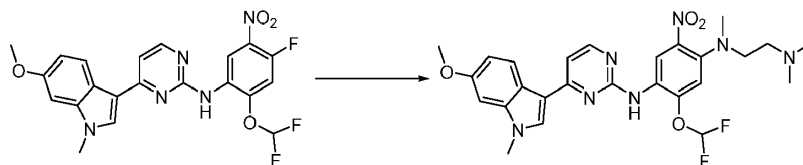
Fase 2: preparazione di N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(6-metossi-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina



3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo (120 mg, 0,44 mmol), 2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitroanilina (120 mg, 0,53 mmol) e p-toluensolfonil cloruro (110 mg, 0,57 mmol) sono stati dissolti in 2-pentanololo (5 mL). La miscela è stata riscaldata fino

a 120°C e agitata per 16 ore. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata ed estratta con DCM (10 mL) e soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo (10 mL). Lo strato organico è stato essiccato e concentrato. Il filtrato è stato concentrato per ottenere il prodotto grezzo *N*-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(6-metossi-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (200 mg, 98%) che è stato utilizzato direttamente nella fase successiva.

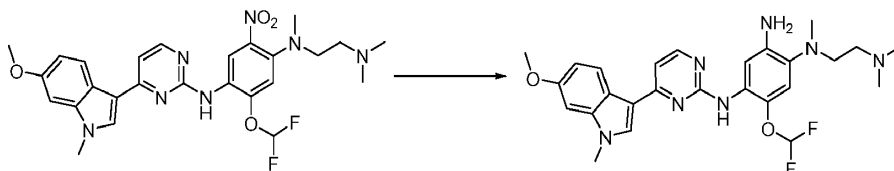
Fase 3: preparazione di 2-(difluorometossi)-*N*4-(2-(dimetilammino)etil)-*N*1-(4-(6-metossi-(1-metil-1*H*-indolo-3-il)pirimidin-2-il)-*N*4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina



N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(6-metossi-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (100 mg, 0,21 mmol), trietilammina (100 mg, 0,98 mmol) e trimetiletilendiammina (60 mg, 0,59 mmol) sono stati dissolti in DMF (1 mL). La reazione è stata riscaldata fino a 120°C tramite microonde e agitata per 30 minuti. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è

stata concentrata. Il residuo risultante purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto 2-(difluorometossi)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-N1-(4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (20 mg, 18%).

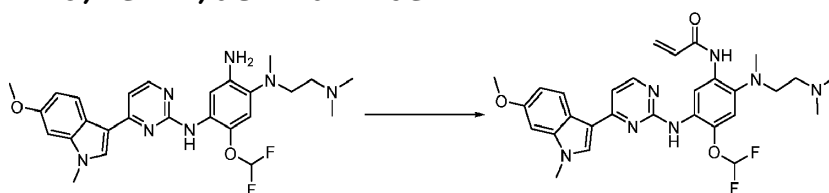
Fase 4: preparazione di 5-(difluorometossi)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-N4-(4-(6-metossi-1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina



2-(difluorometossi)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-N1-(4-(6-metossi-1-metil-1 H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (20 mg, 36,9 μmol) è stata dissolta in metanolo (5 mL), poi è stato aggiunto Pd/C (10 mg). E' stata effettuata una reazione di idrogenazione a temperatura ambiente per 2 ore. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la reazione è stata filtrata attraverso la celite e il filtrato è stato concentrato per ottenere il prodotto 5-(difluorometossi)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-N4-(4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-

triammina (15 mg, 80%) che è stato utilizzato direttamente nella reazione successiva.

Fase 5: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



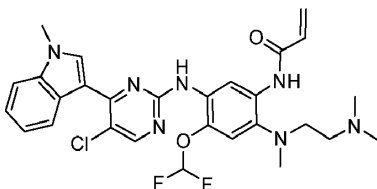
5-(difluorometossi)-N1-(2-(dimetilammino)etile)-N4-(4-(6-metossi-1-metil-1 H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (15 mg, 29,4 μmol) e trietilammina (50 mg) sono state dissolte in tetraidrofurano anidro (15 mL). La reazione è stata agitata per 10 minuti in un bagno di ghiaccio e poi è stato aggiunto lentamente il cloruro di acrilico (0,1 mL, 100 μmol , 1 M in THF) in un bagno di ghiaccio. La reazione è stata agitata per 30 minuti in un bagno di ghiaccio ed estinta con NH_4Cl saturo (5 mL) dopo che LCMS ha dimostrato il completamento della reazione. La soluzione di reazione è stata concentrata e la soluzione acquosa rimanente è stata estratta con diclorometano (5 mL \times 3). Le fasi organiche sono state combinate, essiccate su solfato di magnesio anidro, e filtrate. Il filtrato è stato concentrato e il resi-

duo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto *N*-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-metossi-1-metil-1*H*-indolo-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilammide (5,0 mg, 30%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,01 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 83,2, 64,3 Hz, 3H), 5,63 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,89 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H);

MS *m/z* (ESI): 566,2 [M+H]⁺.

Esempio 5: preparazione di *N*-(5-((5-cloro-4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di *N*-(5-((5-cloro-4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-

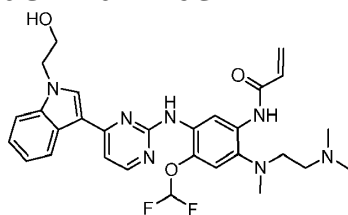
(dimetilamino)etil) (metil)ammino) fenil)acrilammide

era simile all'Esempio 1.

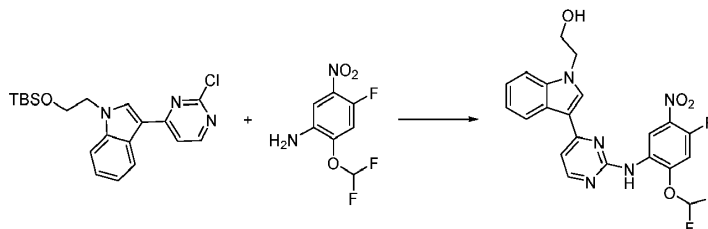
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,60-7,18 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,66-6,20 (m, 3H), 5,74-5,58 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,22 (s, 6H);

MS m/z (ESI): 571,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 6: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metile) ammino)-5-((4-(1-(2-idrossietil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino) fenil)acrilammide



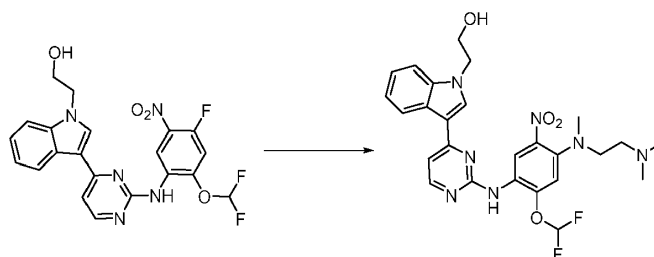
Fase 1: preparazione di 2-(3-(2-((2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-ol



1-(2-((terz-butildimetilsilil)ossi)etil)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indolo (619 mg, 1,595 mmol), 2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitroanilina (322 mg,

1,45 mmol) e acido p-toluenesulfonico monoidrato (276 mg, 1,45 mmol) sono stati dissolti in 2-pentanol (5 mL). La reazione è stata riscaldata fino a 120 °C durante la notte. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente naturalmente e un solido scuro è stato precipitato. Il solido è stato filtrato e la torta filtrante è stata lavata con metanolo (1 mL) ed metil terz-butil etere (1 mL) per ottenere il prodotto 2-(3-(2-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-olo (135 mg, 20%).

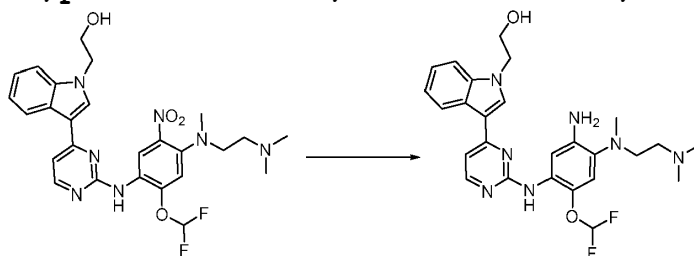
Fase 2: preparazione di 2-(3-(2-(2-(difluorometossi)-4-(2-(dimetilammino)etil)(metile)ammino)-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indolo-etan-1-olo



2-(3-(2-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-ol (130 mg, 0,283 mmol) è stato dissolto in

2 mL di DMF, poi sono state aggiunte trietilammina (87 mg, 0,849 mmol) e trimetiletilendiammina (87 mg, 0,849 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 120°C tramite microonde e agitata per 30 minuti. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata fino ad essiccazione. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto (131 mg, 90%).

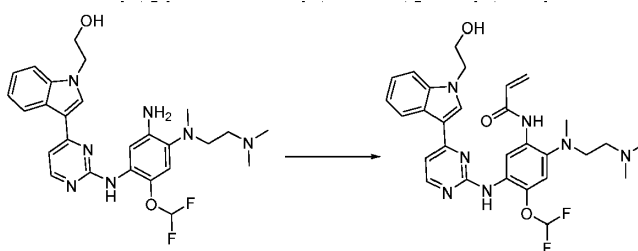
Fase 3: preparazione di 2-(3-(2-((5-ammino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-ol



2-(3-(2-((2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-etan-1-olo (130 mg, 0,24 mmol) è stato dissolto in metanolo (5 mL) e poi è stato aggiunto Pd/C (10 mg). La reazione è stata agitata per 1 ora in un'atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di rea-

zione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per ottenere il prodotto (104 mg, 85%) che è stato utilizzato direttamente nella fase successiva.

Fase 4: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-(2-idrossietil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



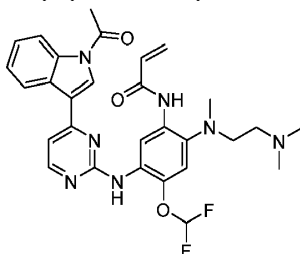
2-(3-(2-((5-ammino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-olo (97 mg, 0,19 mmol) e trietilammina (19 mg, 0,19 mmol) sono stati dissolti in tetraidrofurano anidro (50 mL) e la reazione è stata agitata a -78°C per 10 minuti. Il cloruro di acrilolo (0,6 mL, 1 M in THF) è stato aggiunto lentamente e a gocce. La reazione è stata agitata a questa temperatura per 30 minuti ed estinta con metanolo dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione. La soluzione di reazione è stata concentrata e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere

il prodotto N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-(2-idrossietil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide (15 mg, 14%).

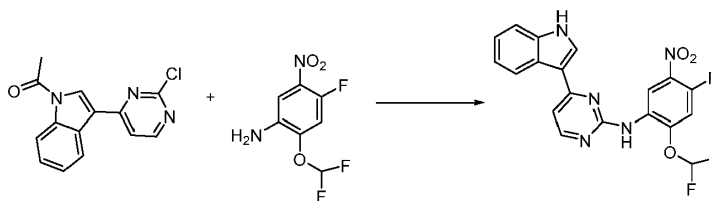
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-7,16 (m, 5H), 7,01 (dd, $J = 17,2, 10,0$ Hz, 2H), 6,42 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,81 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 7: preparazione di N-(5-((4-(1-acetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metile)ammino)fenil)acrilammide

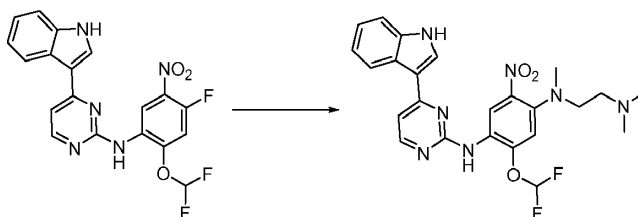


Fase 1: preparazione di N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammine



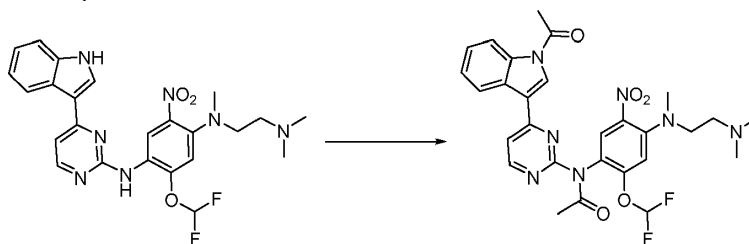
1-(3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-one (735mg, 2,71 mmol), 2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitroanilina (600mg, 2,71 mmol) e acido p-toluenesulfonico monoidrato (514 mg, 2,71 mmol) sono stati dissolti in 2-pentanololo (20 mL) e la reazione è stata riscaldata a 120°C durante la notte. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente naturalmente e un solido scuro è stato precipitato. Il solido è stato filtrato e la torta filtrante è stata lavata con metanolo (1 mL) e metil terz-butil etere (1 mL) per ottenere N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (250 mg, 20%).

Fase 2: preparazione di N-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) 2-(difluorometossi)-(2-(dimetilammino)etil)-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammine



N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammine (100 mg, 0,241 mmol) è stato dissolto in DMF (2 mL) e poi sono stati aggiunti trietilammina (73 mg, 0,72 mmol) e trimetiletlen-diammina (74 mg, 0,72 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 120°C tramite microonde e agitata per 30 minuti. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto (100 mg, 83%).

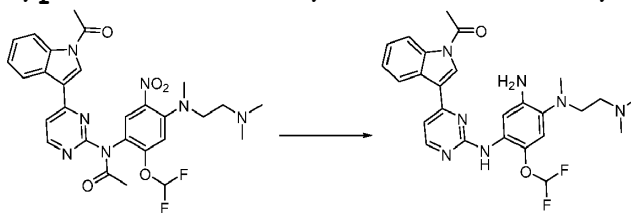
Fase 3: preparazione di N-(4-(1-acetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometossi)-4-(2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-nitrofenil)acetammide



N-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-(difluorometossi)-(2-(dimetilammino)etil)-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (100 mg, 0,20 mmol) è stata dissolta in anidride acetica (4 mL) e poi sono stati aggiunti trietilammina (0,5 mL) e DMAP (3 mg, 0,02 mmol). La reazione è stata agitata a -120°C per 30 minuti. Poi la soluzione di reazione è stata concen-

trata ed estratta tre volte con acetato di etile e acqua. Le fasi organiche sono state combinate, lavate successivamente con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo, acqua e salamoia satura, essiccate, filtrate e concentrate per ottenere il prodotto grezzo che è stato utilizzato direttamente nella fase successiva.

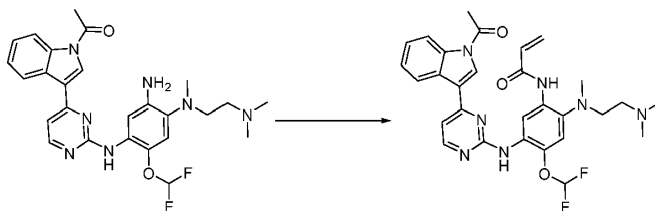
Fase 4: preparazione di 1-(3-(2-((5-ammino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-one



N-(4-(1-acetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N-(2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-nitrofenil)acetammide che è stato ottenuto dalla reazione precedente, è stato dissolto in metanolo (5 mL), e Pd/C (15 mg) è stato aggiunto e poi la reazione è stata agitata a 24°C in atmosfera di idrogeno per 1 ora. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente

purificato da cromatografia su colonna flash per ottenere il prodotto 1-(3-(2-((5-amino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)phenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-one (30 mg, 32%).

Fase 5: preparazione di N-(5-(4-(1-acetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metile)ammino)fenil)acrilammide



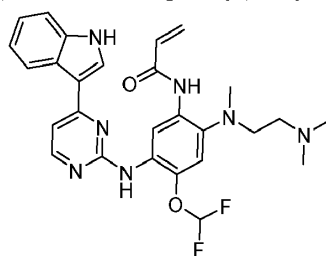
1-(3-(2-((5-ammino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)ammino)pirimidin-4-il)-1H-indol-1-il)etan-1-one (30 mg, 0,059 mmol) e trietilammina (6 mg, 0,19 mmol) sono stati dissolti in tetraidrofurano anidro (30 mL). La reazione è stata agitata a -78°C per 10 minuti e il cloruro di acrilolo (0,2 mL, 1 M in THF) è stato aggiunto lentamente. La reazione è stata agitata a questa temperatura per 30 minuti ed estinta con metanolo dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione. La soluzione di reazione è stata concentrata e il residuo risultante è stato purificato mediante cromato-

grafia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto N-(5-(4-(1-acetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilammide (15 mg, 45%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,54-6,33 (m, 3H), 6,22-6,04 (m, 2H), 5,82 (dd, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,92-2,76 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,53 (s, 6H);

MS m/z (ESI): 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 8: preparazione di N-(5-((4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilammide



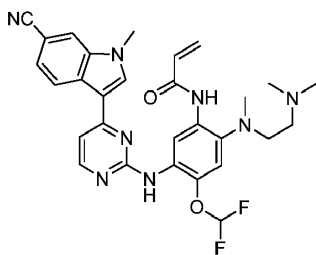
N-(5-((4-(1-acetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilammide (12 mg, 0,021 mmol) è stata dissolta in metanolo (2

mL) e poi è stata aggiunta una soluzione acquosa di 1 N carbonato di sodio (1 mL). La soluzione è stata fatta reagire a temperatura ambiente per 3 ore e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere il prodotto N-(5-((4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilammide (4 mg, 36,4%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,38-8,04 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 3H), 6,87 (ddd, $J = 40,9, 27,6, 6,5$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,82 (s, 3H);

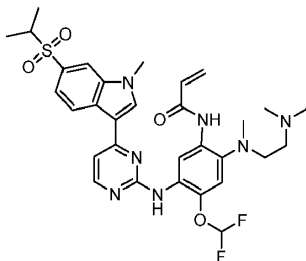
MS m/z (ESI): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 9: preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilammide



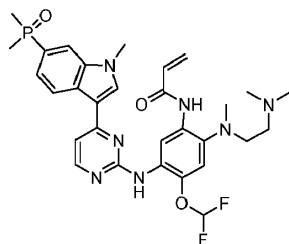
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 4.

Esempio 10: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-metil-1-6-(isopropilsolfonil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

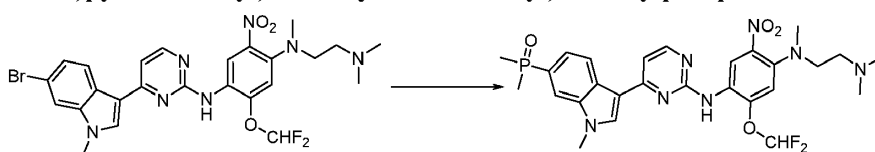


Il metodo di preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-metil-1-6-(isopropilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 4.

Esempio 11: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-(dimeilfosforil)-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



Fase 1: preparazione di (3-(2-((2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dimetilfosfina ossido

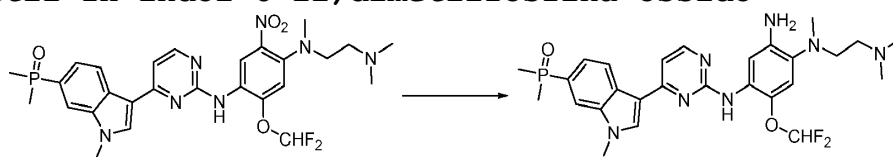


N1-(4-(6-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-(difluorometossi)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (50 mg, 84,6 μmol), ossido di dimetilfosfina (66,1 mg, 0,85 mmol), acetato di palladio (10 mg), trietilammina (0,25 mL) e X-Phos (20 mg) sono stati dissolti in DMF (2 mL). La miscela è stata spurgata con azoto per rimuovere l'ossigeno per 10 minuti e riscaldata a 130°C tramite microonde per 1 ora. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato evaporato a secco. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere (3-(2-((2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-nitrofenil) am-

mino)pirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-

il)dimetilfosfina ossido (40 mg, 80%).

Faseo 2: preparazione di (3-(2-((5-ammino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)ammino)pirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dimetilfosfina ossido



3-(2-((2-(difluorometossi)-4-((2-

(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-

nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-

il)dimetilfosfina ossido (40 mg, 68,1 μ mol) è stato

dissolto in metanolo (5 mL) e poi è stato aggiunto

Pd/C (10 mg). La reazione è stata agitata a tempera-

tura ambiente in atmosfera di idrogeno per 10 minuti.

Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della

reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata e

il filtrato è stato concentrato. Il residuo risultan-

te è stato purificato mediante cromatografia su co-

lonna a fase inversa per ottenere (3-(2-((5-ammino-2-

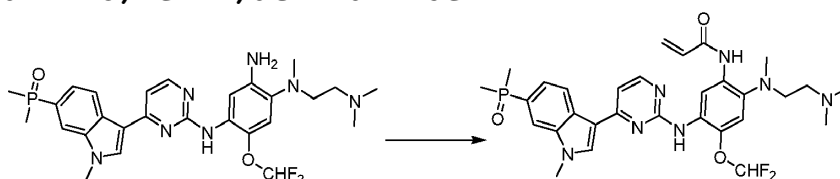
(difluorometossi)-4-((2-

(dimetilammi-

no)etil)(metil)ammino)fenil)ammino)pirimidin-4-il)-1-

metil-1H-indol-6-il)dimetilfosfina ossido (15 mg, 27%).

Fase 3: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-(dimeilfosforil)-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



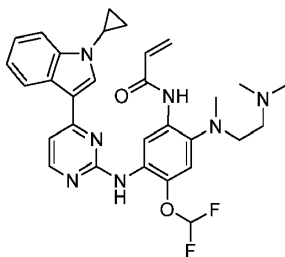
(3-(2-((5-amino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)phenil)ammino)pirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)dimetilfosfina ossido (15 mg, 26.9 μmol) e trietilammia (0,1 mL) sono stati sciolti in tetraidrofurano (10 mL) e la soluzione di reazione è stata raffreddata a $-10 - -5^{\circ}\text{C}$. Il cloruro di acrilico (0,1 mL, 1 M in THF) è stato aggiunto lentamente in atmosfera di azoto. La reazione è stata agitata da -10 a -5°C per 30 minuti. Al completamento della reazione, è stato aggiunto metanolo (3 mL) e la soluzione di reazione è stata ulteriormente agitata per 10 minuti, poi concentrata. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile seguita da cromatografia su colonna a fase inversa per ottenere N-(4-(difluorometossi)-2-((2-

(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-(dimetilfosforil)-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilamide (3,5 mg, 21%).

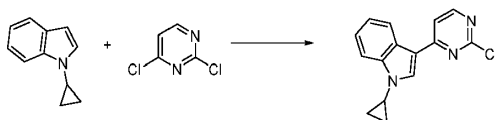
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 10,6, 8,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,97 (t, $J = 73,2$ Hz, 2H), 6,62 (dd, $J = 16,9, 10,0$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 16,9, 1,7$ Hz, 1H), 5,89 (dd, $J = 10,0, 1,7$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,38 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 13,3$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 612,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 12: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilamide



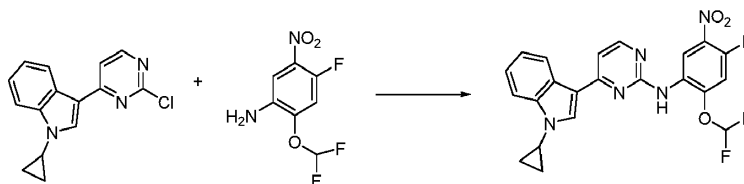
Fase 1: preparazione di 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-ciclopropil-1H-indolo



1-ciclopropil-1H-indole (140 mg, 0,89 mmol) e 2,4-dicloropirimidina (170 mg, 1,14 mmol) sono stati sciolti in etere etilenico dimetilico (10 mL) e poi è stato aggiunto cloruro di alluminio anidro (180 mg, 1,35 mmol). La reazione è stata riscaldata a 100°C per una notte. La soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e concentrata a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato dissolto in diclorometano (30 mL) e la fase organica è stata lavata due volte con acqua, essicata e concentrata. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile (etere di petrolio: acetato di etile = 8: 1) per ottenere 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-ciclopropil-1H-indolo (80 mg, 80%).

MS m/z (ESI): 270,1 [M+H]⁺.

Fase 2: preparazione di 4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)-N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina

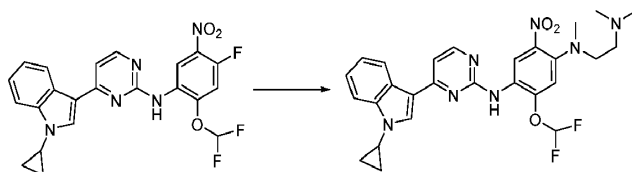


3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-ciclopropil-1H-indolo (80 mg, 0,29 mmol) e 2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitroanilina (64 mg, 0,29 mmol) sono stati dissolti

in 2-pentanol. La miscela è stata riscaldata per 1 ora mediante microonde e raffreddata a temperatura ambiente. Il solvente è stato evaporato e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere 4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)-N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina (76 mg).

MS m/z (ESI): 456,1 [M+H]⁺.

Fase 3: preparazione di N1-(4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-(difluorometossi)-N4-(2-(di metilammino)etil)-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina



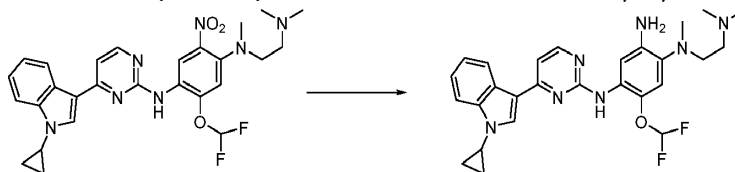
4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)-N-(2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina (76 mg) è stata dissolta in N,N-dimetilacetammide e poi è stata aggiunta la trimetiletilendiammina (0,1 g). La miscela è stata riscaldata a riflusso fino a 2 ore. La soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e il solvente è stato evaporato per ottenere N1-(4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-

(difluorometossi)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-N4-

metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (50 mg).

MS m/z (ESI): 538,3 [M+H]⁺.

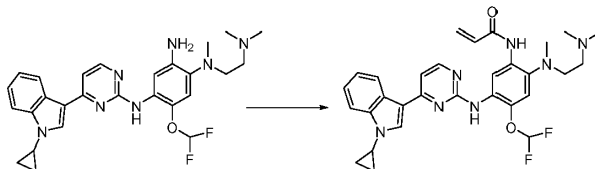
Fase 4: preparazione di N4-(4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-(difluorometossi)-N1-(2-(di metilammino)etil)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina



N1-(4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-(difluorometossi)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (50 mg) è stata dissolta in 6 mL di un solvente misto etanolo-acqua (5: 1), poi sono stati aggiunti 65 mg di polvere di ferro e 50 mg di cloruro di ammonio. La miscela è stata riscaldata a riflusso per 2 ore. La soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata e il filtrato è stato raccolto. Il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta per rimuovere l'etanolo, seguito dall'aggiunta di acqua e diclorometano-metanolo (20: 1). La fase organica è stata separata e concentrata per ottenere il prodotto grezzo (20 mg).

MS m/z (ESI): 508,3 [M+H]⁺.

Fase 5: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(difluorometossi)-2-(2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)acrilammide



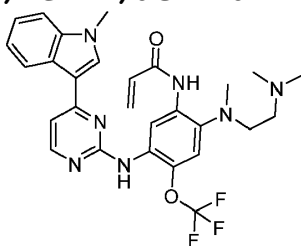
N4-(4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-(difluorometossi)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (20 mg) è stata dissolta in tetraidrofurano anidro. In un'atmosfera di azoto, DIPEA (0,1 mL) è stata aggiunta a 0°C e una soluzione di cloruro di acrilico 1 M in tetraidrofurano (0,2 mL) è stato aggiunto a goccia. La reazione è stata mescolata a 0°C per 1 ore. Alla soluzione di reazione sono stati aggiunti acqua e diclorometano e la fase acquosa e la fase organica sono state separate. La fase acquosa è stata estratta tre volte con diclorometano. Poi le fasi organiche sono state combinate, essiccate e concentrate. Un prodotto grezzo è stato ottenuto mediante cromatografia su strato sottile. Il prodotto grezzo è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna a fase inversa (acqua : metanolo = 25: 75) per ottenere il prodotto finale (6,2 mg).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,85 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,14 (m, 2H);

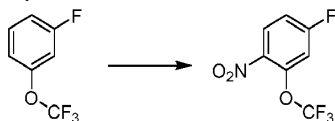
^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83,26;

MS m/z (ESI): 562,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 13: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide



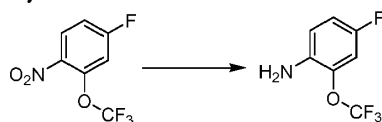
Fase 1: preparazione di 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometossi)benzene



1-fluoro-3-(trifluorometossi)benzene (7,5 g, 41,6 mmol) è stato dissolto in acido solforico concentrato (30 mL) e la miscela è stata raffreddata a 0°C . KNO_3 (1,04 g, 10,25 mmol) è stato aggiunto lentamente in lotti. La temperatura interna è mantenuta sotto i 5°C . Al completamento dell'aggiunta, la miscela è

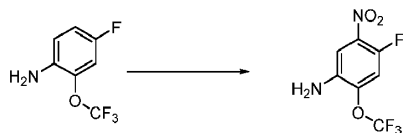
stata agitata per 2 ore. È stata aggiunta una miscela ghiaccio-acqua (circa 50 mL). La soluzione di reazione è stata estratta con metil terz-butil etere (20×3 mL) e le fasi organiche sono state combinate, essiccate e filtrate. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice per ottenere 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometossi)benzene (4,0 g, 42%).

Fase 2: preparazione di 4-fluoro-2-(trifluorometossi)anilina



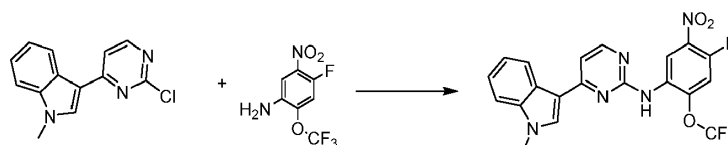
4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometossi)benzene (4,0 g, 17,8 mmol) è stato dissolto in metanolo (50 mL) e poi è stato aggiunto Pd/C (200 mg). La reazione è stata agitata per 2 ore in atmosfera di azoto. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna a fase inversa per ottenere 4-fluoro-2-(trifluorometossi)anilina (3,0 g, 86%).

Fase 3: preparazione di 4-fluoro-5-nitro-2-(trifluorometossi)anilina



4-fluoro-2-(trifluorometossi)anilina (2,0 g, 10,25 mmol) è stata dissolta in acido solforico concentrato (10 mL) e la miscela è stata raffreddata a -20°C . KNO_3 (1,04 g, 10,25 mmol) è stato aggiunto lentamente in lotti. La temperatura interna è mantenuta sotto i -10°C . Al completamento dell'aggiunta, la miscela è stata agitata per 1 ora. È stata aggiunta una miscela di acqua e ghiaccio (circa 50 mL). La soluzione di reazione è stata estratta con etere metiliterbutilico (20 mL \times 3) e le fasi organiche sono state combinate, essiccate e filtrate. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere 4-fluoro-5-nitro-2-(trifluorometossi)anilina (500 mg, 20%).

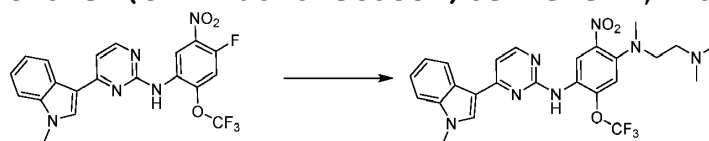
Fase 4: preparazione di N-(4-fluoro-5-nitro-2-(trifluorometossi)fenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina



4-fluoro-5-nitro-2-(trifluorometossi)anilina (500 mg, 2,08 mmol), 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-indolo (508 mg, 2,08 mmol) e acido p-toluensolfonico monoidrato (400 mg, 2,08 mmol) sono stati dissolti in

1,4-diossano (10 mL). La miscela è stata riscaldata fino a 110°C e agitata per 16 ore. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, è stata aggiunta una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (20 mL), e la miscela è stata agitata per 20 minuti e filtrata. La torta filtrante è stata lavata con metil-terz-butyl etere per ottenere il prodotto grezzo N-(4-fluoro-5-nitro-2-(trifluorometossi)fenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (400 mg, 43%).

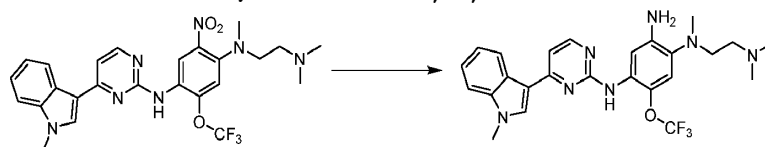
Fase 5: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitro-5-(trifluorometossi)benzene-1,4-diammina



N-(4-fluoro-5-nitro-2-(trifluorometossi)fenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (400 mg, 0,89 mmol), N,N,N-trimetiletilenendiammina (180 mg, 1,79 mmol) e trietilammina (1 mL) sono stati dissolti in DMF (5 mL). La reazione è stata riscaldata fino a 110°C per 2 ore. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, sono stati aggiunti diclorometano (10 mL) e acqua (10 mL). La fase organica è stata lavata tre volte con acqua, essicata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia.

tografia su colonna di gel di silice flash per ottenere N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitro-5-(trifluorometossi)benzene-1,4-diammina (80 mg, 17%).

Fase 6: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-(trifluorometossi)benzene-1,2,4-triammina

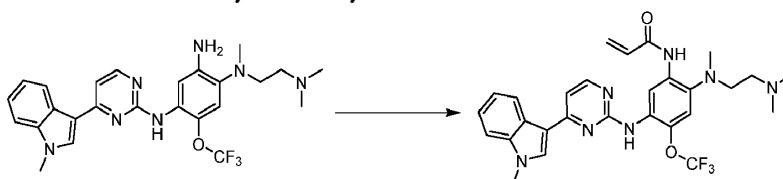


N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitro-5-(trifluorometossi)benzene-1,4-diammina (80 mg, 0,15 mmol) è stata sciolta in metanolo (5 mL) e poi è stato aggiunto Pd/C (10 mg). La reazione è stata agitata in atmosfera di idrogeno a temperatura ambiente per 10 minuti. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per ottenere N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-i 1-5-(trifluorometossi)benzene-1,2,4-triammina (50 mg, 70%) che è stato utilizzato direttamente nella fase successivo senza ulteriore purificazione.

Fase 7: preparazione di N-(2-(2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-(4-(1-metil-1H-

indol-3-il)pirimidin-2-il) ammino) -4-

(trifluorometossi) fenil) acrilammide



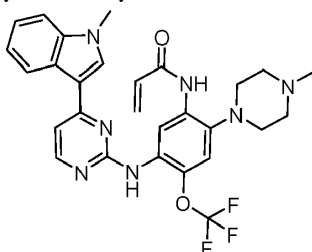
N1-(2-(dimetilammino)etil)-N1-metil-N4-(4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-(trifluorometossi)benzene-1,2,4-triammina (50 mg, 0,24 mmol) e trietilammina (0,2 mL) sono stati dissolti in tetraidrofurano (10 mL). La soluzione di reazione è stata raffreddata da -10 a -5°C. Il cloruro di acrilamide (0,35 mL, 1 M in THF) è stato aggiunto lentamente in atmosfera di azoto. La reazione è stata agitata da -10 a -5°C per 30 minuti. Al completamento della reazione, è stato aggiunto metanolo (3 mL), e la soluzione di reazione è stata ulteriormente agitata per 10 minuti, poi concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile seguita da cromatografia su colonna a fase inversa per ottenere N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide (19,0 mg, 14%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 16,9, 10,2$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 16,9, 1,5$ Hz, 1H), 5,88 (dd, $J = 10,3, 1,5$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,51 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,82 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 554,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 14: preparazione di N-(5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-(trifluorometossi)fenil)acrilammide

-4-

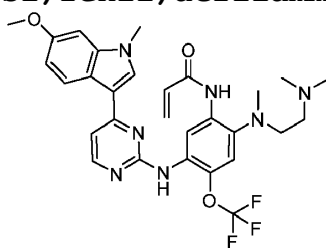


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-

(trifluorometossi)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 2.

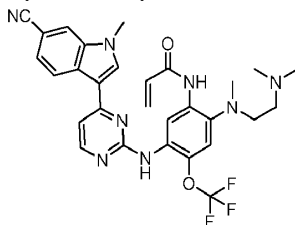
Esempio 15: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-metossi-

1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-metossi-1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 4.

Esempio 16: preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide

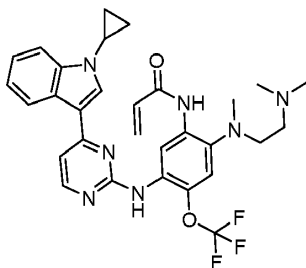


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 4.

Esempio 17: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-

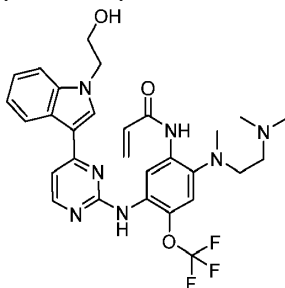
(dimetilammino)etil) (metil) ammino) -4-

(trifluorometossi) fenil) acrilammide



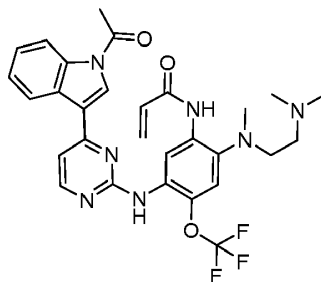
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-(trifluorometossi) fenil)acrilammide era simile all'Esempio 1.

Esempio 18: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-5-((4-(1-(2-idrossietil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(trifluorometossi) fenil)acrilammide



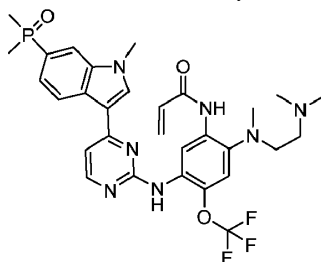
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-5-((4-(1-(2-idrossietil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(trifluorometossi) fenil)acrilammide era simile all'Esempio 6.

Esempio 19: preparazione di N-(5-((4-(1-acetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide



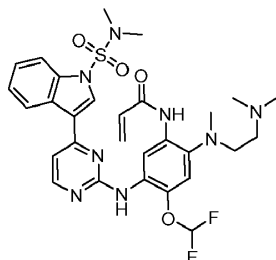
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-acetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 4.

Esempio 20: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-(dimetilfosforil)-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide

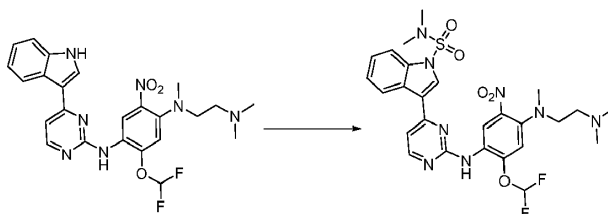


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(6-(dimetilfosforil)-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-(trifluorometossi)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 4.

Esempio 21: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



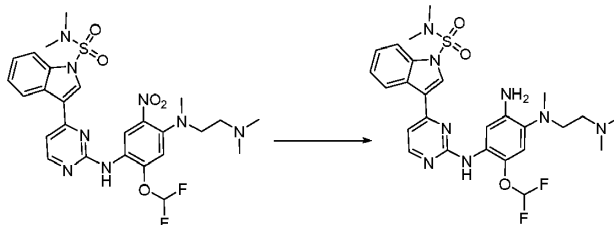
Fase 1: preparazione di (3-(2-((2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide.



N-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-(difluorometossi)-(2-(dimetilammino)etil)-metil-5-nitrofenil-1,4-diammina (100 mg, 0,201 mmol) è stato dissolto in 10 mL di DMF e la miscela è stata raffreddata a 0°C in un bagno di ghiaccio, seguita da aggiunta di idruro di sodio (24 mg, 0,603 mmol). Dopo che la reazione è stata condotta per 10 minuti a 0°C, il cloruro di dimetilsolfamoile (35 mg, 0,241 mmol) è stato aggiunto a goccia. La reazione è stata riscaldata fino alla temperatura ambiente e mescolata

per 30 minuti. Dopo l'estinzione, alla reazione sono stati aggiunti diclorometano e acqua ed estratta tre volte. Le fasi organiche sono state combinate, lavate successivamente con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo, acqua e salamoia satura, essiccate e concentrate per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice per ottenere il prodotto (95 mg, 78%).

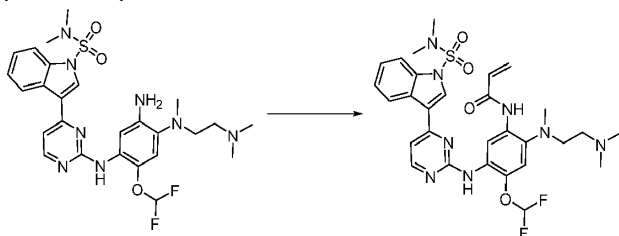
Fase 2: preparazione di 3-(2-((5-ammino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide



3-(2-((2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide è stato dissolto in 5 mL di metanolo, poi è stato aggiunto Pd/C (15 mg). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente in atmosfera di idrogeno per 1 ora. Dopo che al LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la reazione è

stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice per ottenere il prodotto (35 mg, 39%).

Fase 3: preparazione di N-(4-(difluorometossi)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



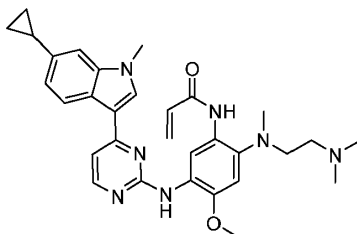
3-(2-((5-ammino-2-(difluorometossi)-4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)fenil)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indole-1-sulfonammide (35 mg, 0,061 mmol) e trietilammina (18 mg, 0,183 mmol) sono stati dissolti in tetraidrofurano anidro (30 mL). La soluzione di reazione è stata agitata a -78°C per 10 minuti. Il cloruro di acrilolo (0,2 mL, 1 M in THF) è stato aggiunto lentamente e a gocce. La miscela di reazione è stata agitata a questa temperatura per 30 giorni. Dopo che la LCMS ha dimostrato il completamento della reazione, la reazione è stata estinta con metanolo. La soluzione di reazione è stata concentrata e il residuo risultante è stato purificato median-

te cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto (25 mg, 65%).

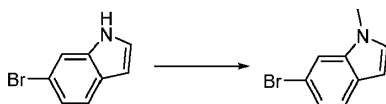
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36-8,18 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,33-7,18 (m, 2H), 7,16-6,58 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,96-5,77 (m, 1H), 3,49 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,89 (s, 6H), 2,78 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 629,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 22: preparazione di N-(5-((4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Fase 1: preparazione di 6-bromo-1-metil-1H-indolo



Ad una soluzione di 6-bromo-1H-indolo (3,00 g, 15,3 mmol) in DMF (30 mL), è stato aggiunto NaH (60%, 734 mg, 18,4 mmol) in un bagno di acqua ghiacciata e la miscela è stata agitata a questa temperatura per 20 minuti. Successivamente è stata aggiunta a goccia una

soluzione di MeI (1,14 mL, 18,4 mmol) in DMF (10 mL) e la miscela è stata agitata a questa temperatura per 30 minuti. Sono stati aggiunti 100 mL di acqua e la soluzione di reazione è stata estratta con EtOAc. La fase EtOAc è stata lavata più volte con salamoia satura, essicata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna (eluente: PE puro) per ottenere il composto del titolo 6-bromo-1-metil-1H-indolo (2,70 g, 84 %).

Fase 2: preparazione di 6-ciclopropile-1-metil-1H-indolo

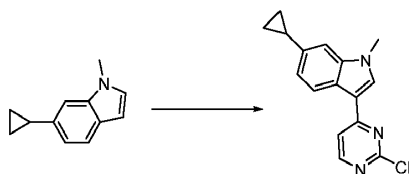


Il 6-bromo-1-metil-1H-indolo (1,44 g, 6,85 mmol) e l'acido ciclopropilboronico (1,18 g, 13,7 mmol) sono stati miscelati in un solvente misto di toluene (20 mL) e acqua (3 mL). La miscela è stata spurgata con azoto per rimuovere l'ossigeno in atmosfera di azoto per 5 minuti. Poi sono stati aggiunti Pd (OAc)₂ (231 mg, 1,03 mmol) e fosfato di potassio anidro (4,37 g, 20,6 mmol) e la miscela è stata nuovamente spurgata con azoto per 10 minuti. Infine, è stata aggiunta tricicloesilfosfina (769 mg, 2,74 mmol) e la miscela è stata spurgata con azoto per 5 minuti. In un'atmosfera di azoto, la soluzione di reazione è stata agi-

tata per una notte a 100°C in un bagno d'olio. Dopo il raffreddamento, il solvente organico è stato rimosso per evaporazione. Sono stati aggiunti EtOAc e acqua e sono state separate due fasi. La fase EtOAc è stata lavata con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna (eluente: PE puro) per ottenere il composto del titolo 6-ciclopropil-1-metil-1H-indolo (770 mg, 66%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,46 (dd, $J = 3,2, 0,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

Fase 3: preparazione di 3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-ciclopropil-1-metil-1H-indolo

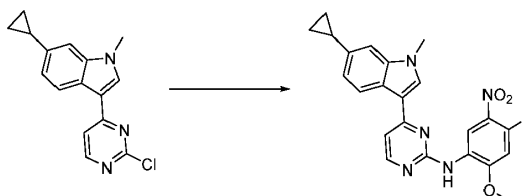


FeCl_3 (864 mg, 5,33 mmol) è stato aggiunto a una soluzione mista di 6-ciclopropil-1-metil-1H-indolo (760 mg, 4,44 mmol) e 2,4-dicloropirimidina (674 mg, 4,44 mmol) in etere glicole dimetilico etilenico (10 mL) e la miscela è stata agitata per una notte a 60 °C. Dopo il raffreddamento, è stata aggiunta una grande quantità di EtOAc e acqua e sono state separate due

fasi. La sostanza non dissolta è stata rimossa attraverso la celite e poi la fase acquosa è stata rimossa. La fase organica è stata lavata successivamente con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo e salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna (eluente PE: EtOAc = 3: 1) per ottenere il composto del titolo (533 mg, 42%).

MS m/z (ESI): 284,2 [M+H]⁺.

Fase 4: preparazione di 4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina

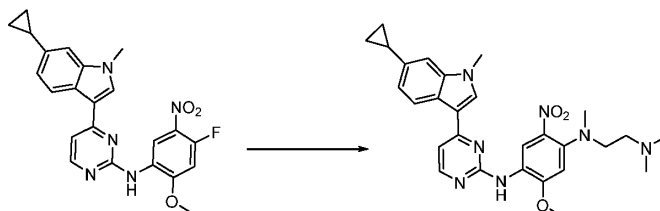


3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-ciclopropil-1-metil-1H-indolo (533 mg, 1,88 mmol), 4-fluoro-2-metossi-5-nitroanilina (350 mg, 1,88 mmol) e TsOH-H₂O (429 mg, 2,25 mmol) sono stati miscelati in 2-pentanol (10 mL) e la reazione è stata condotta a 125°C per 3 ore. Dopo che la miscela è stata raffreddata e filtrata, il solido risultante è stato dissolto in CH₂Cl₂, lavato con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo e salamoia satura successivamente asciugato su

solfoato di sodio anidro e concentrato per ottenere il composto del titolo 4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina (750 mg, 92%).

MS m/z (ESI): 434,2 [M+H]⁺.

Fase 5: preparazione di N1-(4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammin o)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina

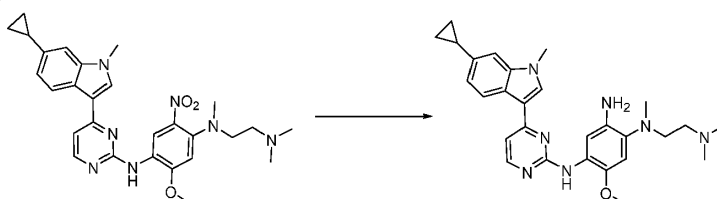


4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina (647mg, 1.49mmol), N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diammina (229 mg, 2.24 mmol) e DIPEA (0,740 mL, 4,48 mmol) sono stati dissolti in DMA (10 mL) e la reazione è stata condotta a 85°C per 3 ore. Dopo il raffreddamento, sono stati aggiunti acqua ed EtOAc e sono state separate due fasi. La fase organica è stata lavata più volte con salamoia satura, essiccata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere il composto del titolo N1-(4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina come

prodotto grezzo che è stato utilizzato direttamente nella fase successivo.

MS m/z (ESI): 516,3 [M+H]⁺.

Fase 6: preparazione di N4-(4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina

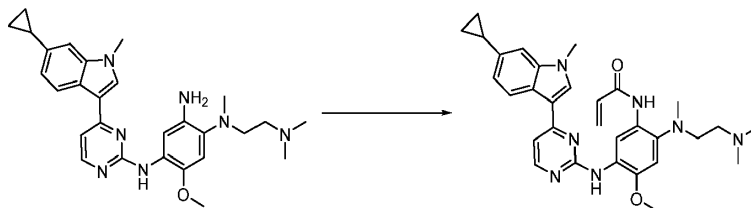


N1-(4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diamina (1,4g, un prodotto grezzo), polvere di ferro ridotto (1,22 g, 21,7 mmol) e cloruro di ammonio (100 mg, 1,90 mmol) sono stati miscelati in una soluzione di EtOH (30 mL) e acqua (10 mL). La miscela è stata riscaldata a riflusso per tre ore. Dopo il raffreddamento, è stata aggiunta una grande quantità di EtOH e la sostanza non dissolta è stata rimossa per filtrazione attraverso la celite. E' stato rimosso EtOH sotto pressione ridotta. Successivamente la fase acquosa è stata estratta con EtOAc e la fase EtOAc è stata lavata con salamoia satura, essicata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata per cromatografia su colonna [eluen-

te: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (contenente 10% di ammoniaca concentrata) = 17: 1] per ottenere il composto del titolo N4-(4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (490 mg, resa di due fasi: 68%).

MS m/z (ESI): 486,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Fase 7: preparazione di N-(5-((4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



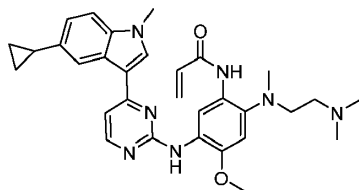
Una soluzione di cloruro di acriloloilo (22,0 mg, 0,247 mmol) in THF (1 mL) è stata aggiunta a goccia a una soluzione di N4-(4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (80,0mg, 0,164 mmol) e TEA (50,0 mg, 0,492 mmol) in THF (2 mL) in un bagno di acqua e ghiaccio. Dopo il completamento dell'aggiunta a goccia, la miscela è stata agitata alla stessa temperatura per 15 minuti. La reazione è stata raffreddata con metanolo, concentrata sotto pressione ridotta e purificata mediante cromatografia

preparativa su strato sottile (CH₂Cl₂: MeOH: ammoniacca concentrata = 100: 10: 1) per ottenere il composto del titolo N-(5-((4-(6-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide (45 mg, 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,1 (br s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,39-6,44 (m, 2H), 5,70 (dd, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,06 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,78 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 540,3 [M+H]⁺.

Esempio 23: preparazione di N-(5-((4-(5-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-

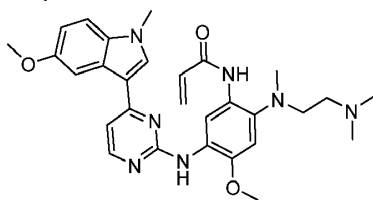
(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-

metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,0 (brs, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,63 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,25 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,00 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,75 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 540,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 24: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-

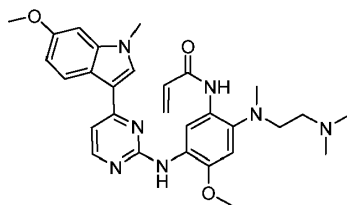
il)amino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,09 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz,

1H), 7,05 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,63 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,20 (m, 8H);

MS m/z (ESI): 530,2 [M+H]⁺.

Esempio 25: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilammide

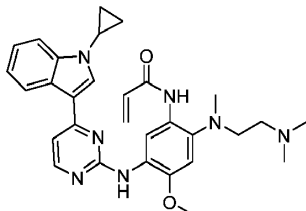


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,99 (d, $J = 29,8$ Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,50-6,24 (m, 2H), 5,76-5,53 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,94-2,74 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,24 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,20 (s, 6H);

MS m/z (ESI): 530,3 [M+H]⁺.

Esempio 26: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

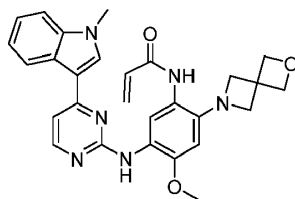


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,78 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,74-7,55 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (dd, $J = 16,8, 10,1$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 16,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,80-5,59 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,55-3,34 (m, 1H), 3,02 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,42 (s, 6H), 1,24-1,17 (m, 2H), 1,14-1,04 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 526,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 27: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(2-ossa-6-azaspiro[3,3]eptan-6-il)fenil)acrilammide

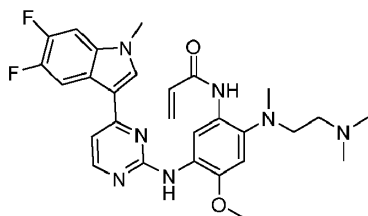


Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-2-(2-ossa-6-azaspiro[3,3]eptan-6-il)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,32 (d, J = 26,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 20,7, 6,3 Hz, 1H), 8,11-7,97 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 25,1, 11,6 Hz, 1H), 6,44-6,30 (m, 1H), 6,24 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 5,66 (dd, J = 9,9, 1,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 4H), 3,95-3,67 (m, 10H);

MS m/z (ESI): 497,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 28: preparazione di N-(5-((4-(5,6-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5,6-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-

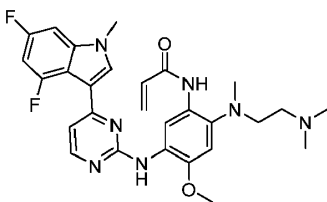
(dimetilammino)etil) (metil)ammino)-4-

metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,06 (s, 1H), 9,83-9,46 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 6,93 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,72-5,51 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 3,81 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 2,92-2,76 (m, 2H), 2,72-2,54 (m, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,36-1,07 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 536,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 29: preparazione di N-(5-((4-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilamino)etil) (metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metil)ammino)-4-

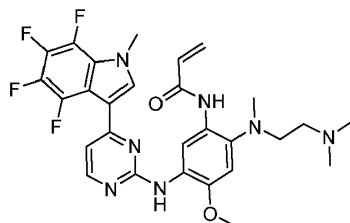
metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,97 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,53-8,19 (m, 1H), 7,71-7,56 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,8, 2,1$

Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (ddd, $J = 11,9, 9,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,42-6,22 (m, 2H), 5,68-5,53 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,23 (s, 6H);

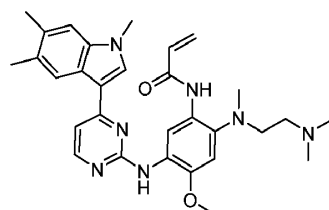
MS m/z (ESI): 536,2 [M+H]⁺.

Esempio 30: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(4,5,6,7-tetrafluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



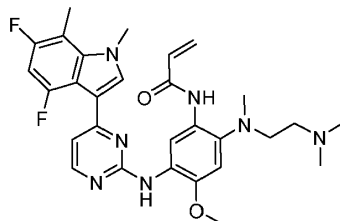
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(4,5,6,7-tetrafluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 31: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(1,5,6-trimetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



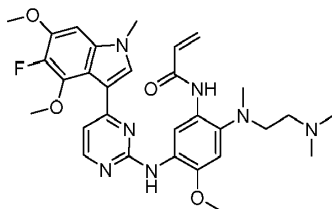
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(1,5,6-trimetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 32: preparazione di N-(5-((4-(4,6-difluoro-1,7-dimetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(4,6-difluoro-1,7-dimetil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

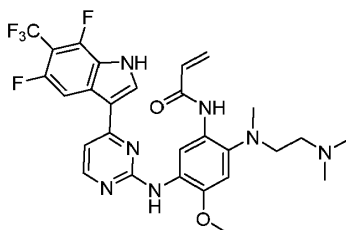
Esempio 33: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(5-fluoro-4,6-dimetossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(5-fluoro-

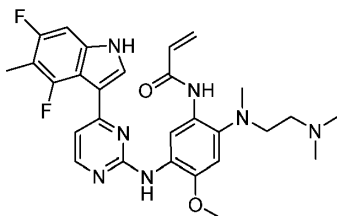
4,6-dimetossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 34: preparazione di N-(5-((4-(5,7-difluoro-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



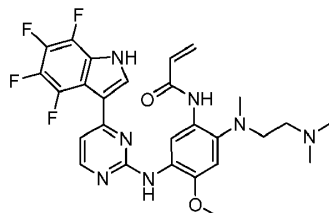
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5,7-difluoro-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 35: preparazione di N-(5-((4-(4,6-difluoro-5-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



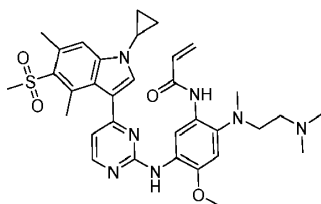
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(4,6-difluoro-5-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 36: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



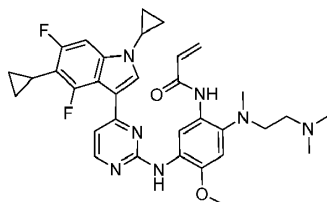
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 37: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-4,6-dimetil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



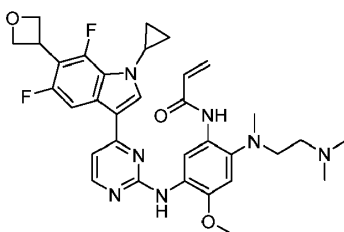
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-4,6-dimetil-5-(metilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 38: preparazione di N-(5-((4-(1,5-diciclopropil-4,6-difluoro-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metoossifenil)acrilammide



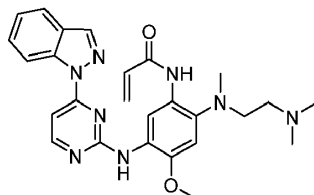
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1,5-diciclopropil-4,6-difluoro-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 39: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-5,7-difluoro-6-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

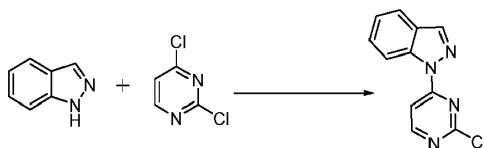


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-5,7-difluoro-6-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metosifenil)acrilammide era simile all'Esempio 22.

Esempio 40: preparazione di N-(5-((4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

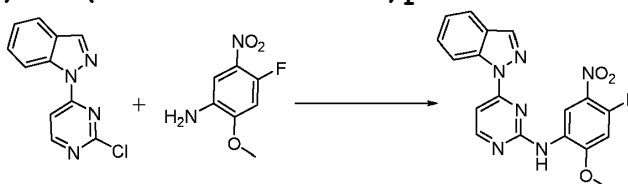


Fase 1: preparazione di 1-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indazolo



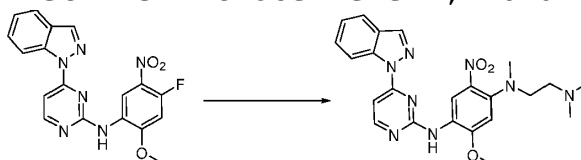
2,4-dicloropirimidina (1,18 g, 8 mmol) e DMF (40 mL) sono stati aggiunti in un pallone a un collo da 100 mL. NaH (0,4 g, 10 mmol) è stato aggiunto alla soluzione in lotti e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per mezz'ora. Dopo il raffreddamento a 0°C, è stato aggiunto l'indazolo (1,49 g, 12,6 mmol). La reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente sotto agitazione lentamente e ha reagito per 4 ore. La reazione è stata raffreddata con acqua, estratta con acetato di etile e purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice (PE/EA = 20/1) per ottenere il prodotto titolo 1-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indazolo (450 mg, 26%).

Fase 2: preparazione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)-4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-ammina



1-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indazolo (450 mg, 1,96 mmol), 4-fluoro-2-metossi-5-nitroanilina (363 mg, 1,96 mmol), acido p-toluensolfonico (336 mg, 1,96 mmol) e 2-pentanol (20 mL) sono stati aggiunti successivamente in un pallone a un collo da 50 mL. La miscela è stata agitata a 120°C per 5 ore e concentrata per ottenere una miscela nera che è stata purificata mediante cromatografia su colonna di gel di silice (1% MeOH/DCM) per ottenere il composto titolo N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)-4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-ammina (200 mg, 27%).

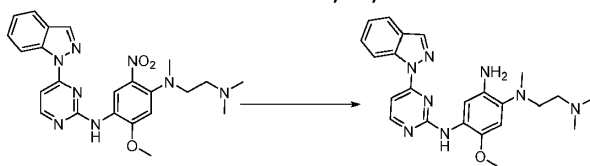
Fase 3: preparazione di N1-(4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N 4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina



N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)-4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-ammina (200 mg, 0,53 mmol), trimetiletildiammina (107 mg, 1,05 mmol), DIPEA (203 mg, 1,57 mmol) e DMF (8 mL) sono stati aggiunti successi-

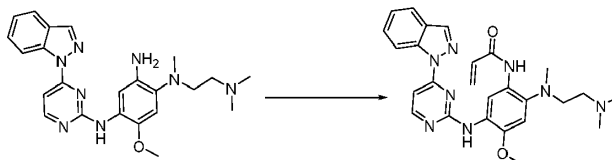
vamente in un pallone a un collo da 50 mL. La soluzione di reazione è stata agitata a 100°C per 1 ora, concentrata e purificata mediante cromatografia preparativa su strato sottile (5% MeOH/DCM) per ottenere il composto del titolo N1-(4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (300 mg, 60%).

Fase 4: preparazione di N4-(4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina



N1-(4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (300 mg, 0,65 mmol), 5% Pd/C (100 mg) e metanolo (50 mL) sono stati aggiunti successivamente in un pallone a un collo da 50 mL. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su strato sottile (5% MeOH/DCM) per ottenere il composto del titolo N4-(4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (110 mg, 30%).

Fase 5: preparazione di N-(5-((4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenile)acrilammide



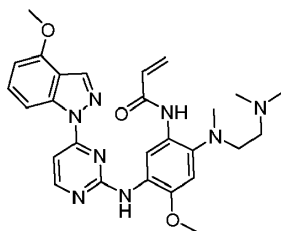
N4-(4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (110 mg, 0,25 mmol), DIPEA (109 mg, 0,84 mmol) e THF (30 mL) sono stati aggiunti in un pallone a un collo da 100 mL. Dopo il raffreddamento a 0°C, 0,5 mL di cloruro di acrilico (1 M in THF) è stato aggiunto a goccia e la soluzione di reazione è stata agitata a 0°C per 2 ore. La reazione è stata raffreddata con metanolo, concentrata e purificata mediante cromatografia su strato sottile (10% MeOH/DCM) per ottenere il composto del titolo N-(5-((4-(1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide (20 mg, 16%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 5,6, 3,9 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,23 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 16,9

Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 2,79-2,61 (m, 5H), 2,66 (d, $J = 12,3$ Hz, 3H), 2,44 (s, 5H);

MS m/z (ESI): 487 [M+H]⁺.

Esempio 41: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(4-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

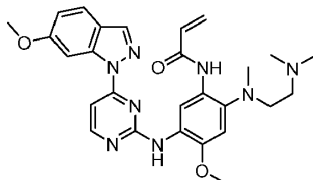


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(4-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 40.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 16,9, 10,0$ Hz, 1H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,87 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,81 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 517,3 [M+H]⁺.

Esempio 42: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

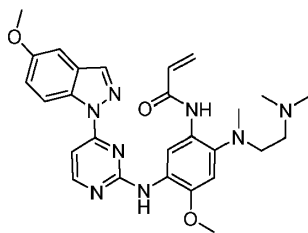


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 40.

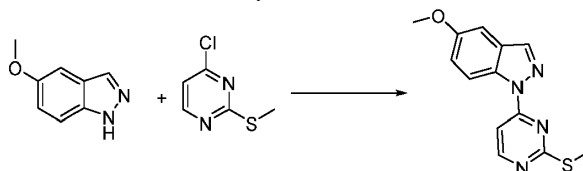
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 16,9, 1,2 Hz, 1H), 5,87-5,79 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,79 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 517,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 43: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

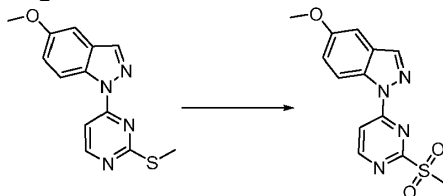


Fase 1: preparazione di 5-metossi-1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-indazolo



5-metossi-1H-indazolo (500 mg, 3,38 mmol) è stato dissolto in DMF (10 mL). NaH (148 mg, 3,72 mmol) è stato aggiunto a 0°C seguito dall'aggiunta di 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (542 mg, 3,38 mmol). Dopo agitazione a questa temperatura per 2 ore, sono stati aggiunti 30 mL di acqua. La soluzione di reazione è stata filtrata, estratta ed essiccata per ottenere 5-metossi-1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (850 mg, 92%) come un solido bianco.

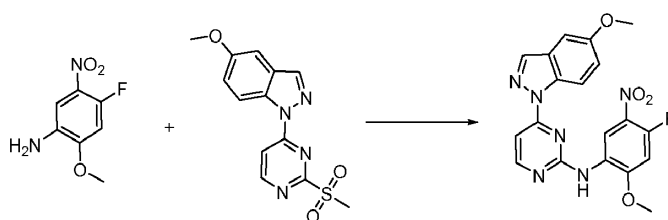
Fase 2: preparazione di 5-metossi-1-(2-(metilsolfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo



5-metossi-1-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (850 mg, 3,125 mmol) è stato dissolto in DCM (50 ml), poi è stato aggiunto l'acido 3-cloroperossibenzoico (1,68 g, 7,8125 mmol). La miscela è stata agitata a

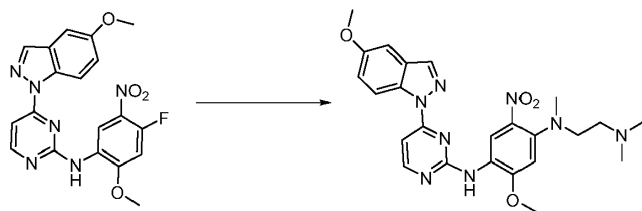
50°C per 3 ore, estratta con DCM e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere 5-metossi-1-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (400 mg, 42%).

Fase 3: preparazione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)-4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-ammina



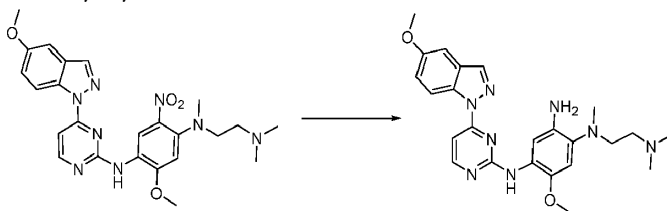
5-metossi-1-(2-(metilsolfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (100 mg, 0,329 mmol), 4-fluoro-2-metossi-5-nitroanilina (73 mg, 0,395 mmol) e acido p-toluensolfonico (57 mg, 0,329 mmol) sono stati dissolti in 1,4-diossano (5 mL). La soluzione risultante è stata riscaldata a reflusso durante la notte. Dopo il raffreddamento, è stata aggiunta una quantità appropriata di soluzione acquosa di bicarbonato di sodio. Il solvente di reazione è stato filtrato, estratto ed essiccato per ottenere un solido bianco (200 mg) che è stato utilizzato direttamente nella fase successiva.

Fase 4: N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina



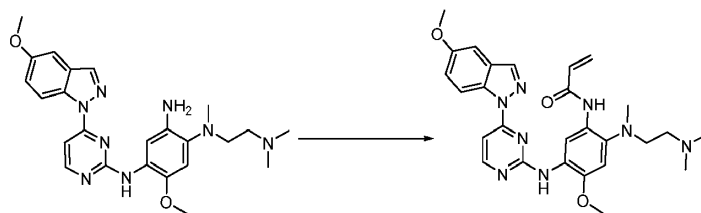
N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)-4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-ammina (120 mg, 0,122 Mmol), DIPEA (47 mg, 0,658 mol), trimetiletilendiammina (37 mg, 0,366 mmol) sono stati dissolti in DMF (5 mL). La soluzione di reazione è stata riscaldata a 100°C per 1 ora, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere 30 mg di un solido giallo che è stato utilizzato direttamente nella fase successiva.

Fase 5: N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina



Il metodo di preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina era simile all'Esempio 40.

Fase 6: N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilammide

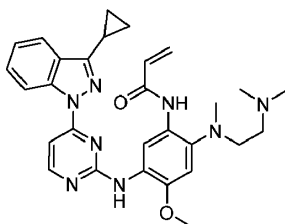


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'Esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 2H), 8,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 8,9, 5,9$ Hz, 2H), 5,88 (dd, $J = 9,2, 2,6$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,81 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 44: preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



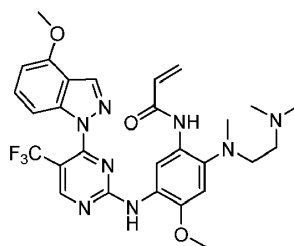
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-

(dimetilammino) etil) (metil) ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 17,0, 7,1 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,55 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,39-2,29 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 4H);

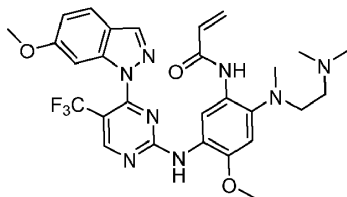
MS m/z (ESI): 527,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 45: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-metossi-5-((4-(4-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) ammino) fenil)acrilammide



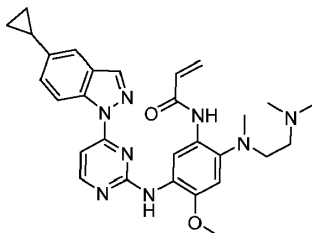
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile) (metile) ammino)-4-metossi-5-((4-(4-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) ammino) fenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

Esempio 46: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

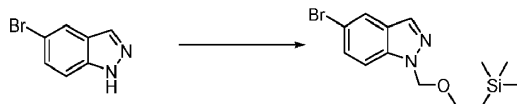


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

Esempio 47: preparazione di N-(5-((4-(5-ciclopropil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

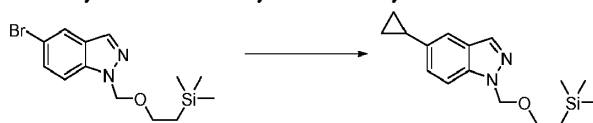


Passo 1: preparazione di 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metil)-1H-indazolo



5-bromo-1H-indazolo (2,0 g, 10 mmol) è stato sciolto in DMF (15 mL), e NaH (480 mg, 12 mmol) è stato aggiunto a 0 °C. La soluzione di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e agitata per 30 minuti, e poi raffreddata a 0 °C. Dopo che 2-(trimetilsilil)etil ipoclorito (2,0 g, 12 mmol) è stato aggiunto, la soluzione di reazione è stata agitata per 2 ore, raffreddata con 30 mL di acqua ed estratta con metil terz-butil etere (30 mL×3). La fase organica è stata essiccata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metile)-1H-indazolo (2,0 g, 63%).

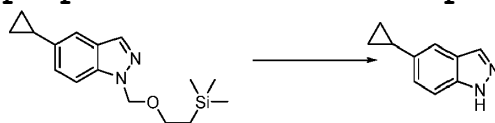
Passo 2: preparazione di 5-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etossico)metile)-1H-indazolo



5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metile)-1H-indazolo (1,5 g, 4,6 mmol), acido ciclopropilboronico (790 mg, 9,2 mmol) e fosfato di potassio (3,0 g, 13,8 mmol) sono stati dissolti in una miscela di toluene e acqua (30/10 ml). Dopo che la miscela è stata spurgata tre volte con azoto, sono stati aggiunti acetato

di palladio (103 mg, 0,46 mmol) e tricicloesilfosfina (258 mg, 0,92 mmol). La reazione è stata agitata a 100 °C per 16 ore, raffreddata con 30 mL di acqua ed estratta con acetato di etile (50 mL × 3). La fase organica è stata essiccata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 5-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metile)-1H-indazolo (1,2 g, 89%).

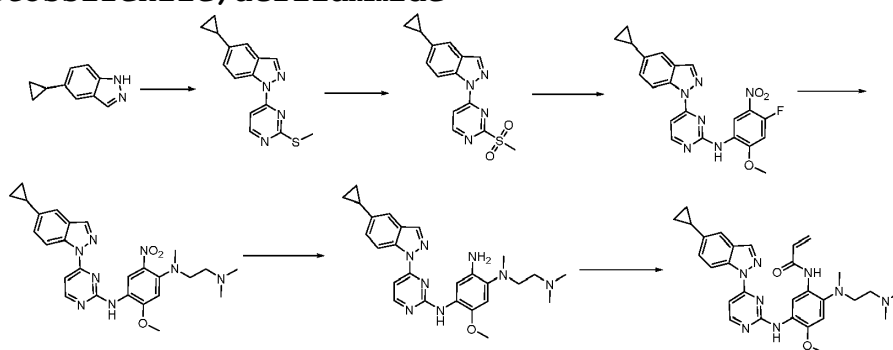
Passo 3: preparazione di 5-ciclopropil-1H-indazolo



5-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etossi)-)metil)-1H-indazolo (1,2 g, 4,2 mmol) è stato sciolto in diclorometano (30 mL). È stato aggiunto acido trifluoroacetico (12 mL), e la soluzione è stata fatta reagire a temperatura ambiente per 2,5 h, e concentrata a secco. Il prodotto grezzo è stato sciolto in una miscela di diclorometano (50 mL) ed etilendiammina (18 mL), e la miscela è stata agitata per 1 h. Dopo che 30 mL di acqua è stata aggiunta, la soluzione di reazione è stata estratta con diclorometano (50 mL × 3). La fase organica è stata essiccata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto

grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 5-ciclopropil-1H-indazolo (280 mg, 42%).

Fasi da 4 a 9: preparazione di N-(5-((4-(5-ciclopropil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilamino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

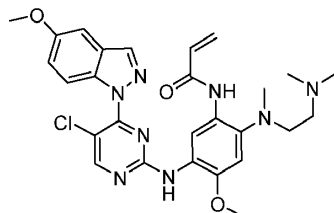


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciclopropil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 43.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.49 (dd, $J = 16.9, 9.9$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 16.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.67-0.59 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 527,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 48: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

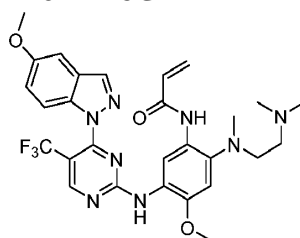


Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetila
mino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.69 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**Esempio 49: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-in
dazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide**

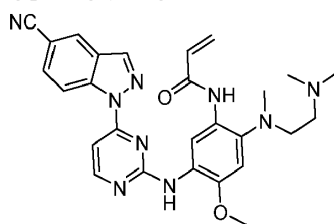


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

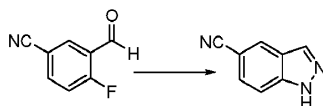
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.92-5.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.76 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 50: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide



Passo 1: preparazione di 1H-indazolo-5-carbonitrile



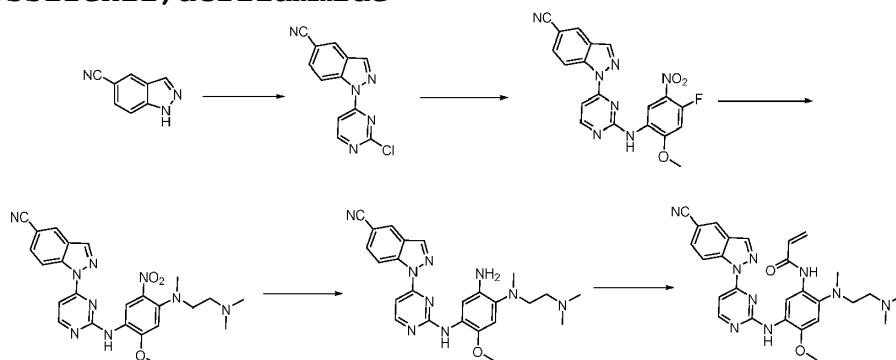
Il 4-fluoro-3-formilbenzonitrile (25 g, 16,78 mmol) è stato sciolto in 100 mL di idrazina idrata (85%). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24

ore e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere 1H-indazolo-5-carbonitrile (2,1 g, 87%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H);

MS m/z (ESI): 144 [M+H] $^+$.

Fasi da 2 a 6: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

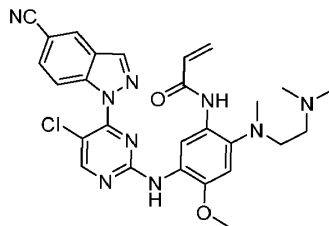


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77-8.68 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.80 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 512 [M+H]⁺.

Esempio 51: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

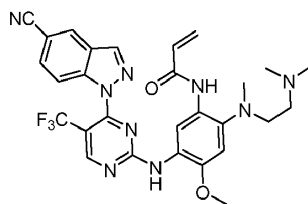


Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 50.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.59-6.37 (m, 2H), 5.96-5.86 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.72 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 546 [M+H]⁺.

Esempio 52: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

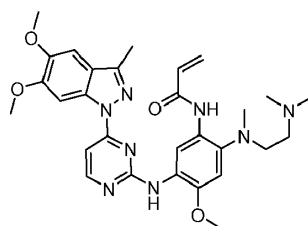


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil) (metil) ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 50.

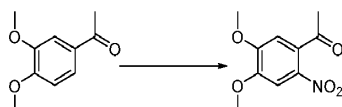
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.91 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.75 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 53: preparazione di N-(5-((4-(5,6-dimetossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil) (metil) ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Passo 1: preparazione di 1-(4,5-dimetossi-2-nitrofenile)etan-1-one



1-(3, 4-dimetossifenile)etan-1-one (10 g) è stato aggiunto all'anidride acetica (30 mL). Dopo che la so-

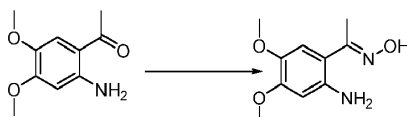
luzione è stata raffreddata a 0 °C, una miscela di acido nitrico (200 mL) e anidride acetica (10 mL) è stata aggiunta a goccia. Al completamento dell'aggiunta, la soluzione di reazione è stata agitata per 4 ore, versata in 1 L di acqua ghiacciata, filtrata, lavata con acqua e asciugata per ottenere 1-(4,5-dimetossi-2-nitrofenil)etan-1-one (8 g, 67%).

Passo 2: preparazione di 1-(4,5-dimetossi-2-amminofenil)etan-1-one



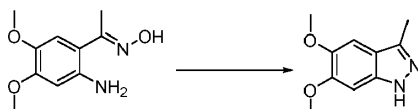
1-(4,5-dimetossi-2-nitrofenil)etan-1-one (8 g) e polvere di ferro (20 g) sono stati aggiunti a una miscela di HOAc (70 mL), acqua (100 mL) e EtOAc (20 mL). La reazione è stata condotta a 100 °C per 2 ore e il pH è stato regolato a 7 con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio. La soluzione di reazione è stata aggiunta con 400 mL di acetato di etile, filtrata, concentrata. Il residuo risultante è stato ricristallizzato da etere etilico-petrolifero per ottenere 1-(4,5-dimetossi-2-amminofenil)ethan-1-one (1,37 g, 30%).

Passo 3: preparazione di 1-(2-amino-dimetossifenile)etan-1-one ossima



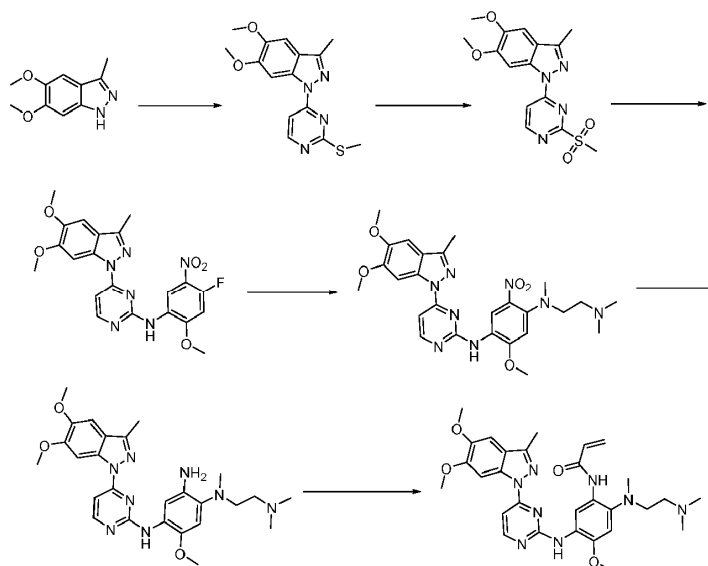
1-(4,5-dimetossi-2-amminofenil)etan-1-one (800 mg, 4,1 mmol), idrossilammina cloridrato (880 mg, 12,3 mmol) e NaOH (1,31 g, 32,8 mmol) sono stati aggiunti a 6 mL di soluzione acquosa di etanolo (85%). La soluzione di reazione è stata riscaldata a 60 °C per 1 ora, concentrata, estratta con acetato di etile e ricristallizzata in etere etilico-petrolifero per ottenere 1-(2-ammino-dimetossifenile)etan-1-one ossima (500 mg, 58%).

Passo 4: preparazione di 5,6-dimetossi-3-metil-1H-indazolo



1-(2-ammino-dimetossifenile)etan-1-one ossima (450 mg, 2,14 mmol) e trietilammina (432 mg, 4,28 mmol) sono stati aggiunti in DCM (15 mL), e 0,2 mL di cloruro di metansolfonile sono stati aggiunti a goccia a 0 °C. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per un'ora, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere 5,6-dimetossi-3-metil-1H-indazolo (200 mg, 37%).

Fasi da 5 a 10: preparazione di N-(5-((4-(5,6-dimetossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

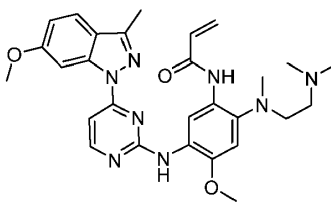


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5,6-dimetossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.91–7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77–3.67 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 2.41 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 561[M+1] $^+$.

Esempio 54: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

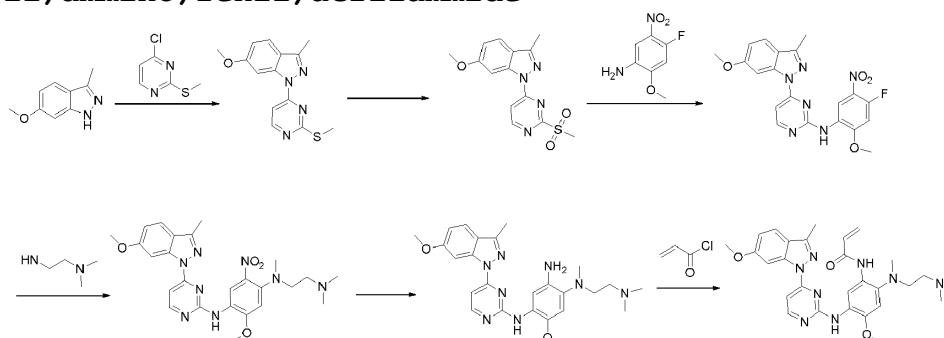


Passo 1: preparazione di 6-metossi-3-metil-1H-indazolo



1-(2-fluoro-4-metossifenil)etan-1-one (2 g, 11,9 mmol) è stato sciolto in 5 mL di una miscela di idrazina idrata (85%) e NMP (15 mL). La miscela è stata agitata a 120 °C per 24 ore e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere 6-metossi-3-metil-1H-indazolo (1,5 g, 78%).

Fasi da 2 a 7: preparazione di N-(2-((2-(2-(6-metossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilammide



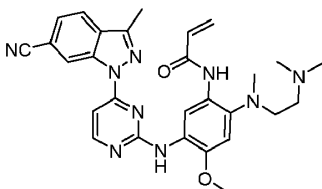
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(2-(6-metossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-

il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 47.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.13 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.69-6.56 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.58 (s, 3H);

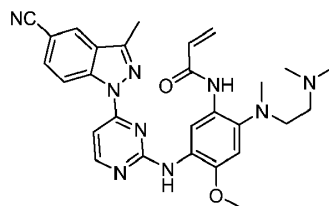
MS m/z (ESI): 531 $[\text{M}+1]^+$.

Esempio 55: preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

Esempio 56: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

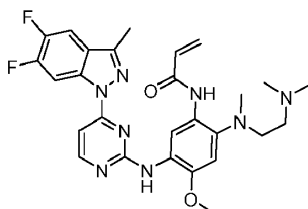


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67-8.55 (m, 1H), 8.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.55 (dd, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 2H), 5.91 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

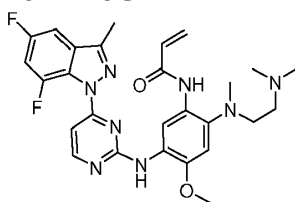
Esempio 57: preparazione di N-(5-((4-(5,6-difluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5,6-difluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-

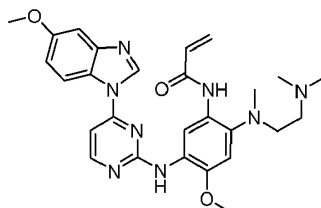
(dimetilammino)etil)(metilammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

Esempio 58: preparazione di N-(5-((4-(5,7-difluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metilammino)-4-metossifenil)acrilammide

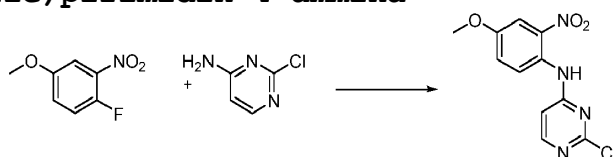


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5,7-difluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metilammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

Esempio 59: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-benzimidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



Passo 1: preparazione di 2-cloro-N-(4-metossi-2-nitrofenile)pirimidin-4-ammina



La 2-cloropirimidina-4-ammina (518,2 mg, 4 mmol) e DMF (10 mL) è stata aggiunta in un pallone a fondo tondo da 100 mL. Sotto la protezione di N₂, la miscela è stata raffreddata a 0 °C con un bagno di ghiaccio-sale, e poi è stato aggiunto NaH (295 mg, 8 mmol). Dopo aver agitato per 30 minuti, è stato aggiunto 1-fluoro-4-metossi-2-nitrobenzene (684,5 mg, 4 mmol), e la soluzione di reazione è stata riscaldata lentamente a temperatura ambiente e agitata per 1 h. In un bagno di ghiaccio-sale, sono stati aggiunti 30 mL di acqua, e un solido è precipitato. Il solido è stato filtrato e la torta del filtro è stata sciolta in diclorometano. La soluzione è stata asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere 2-cloro-N-(4-metossi-2-nitrofenil)pirimidin-4-ammina (1 g, 89%).

MS m/z (ESI): 281,0 [M+H]⁺.

Passo 2: preparazione di N1-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metossibenzene-1,2-diammina

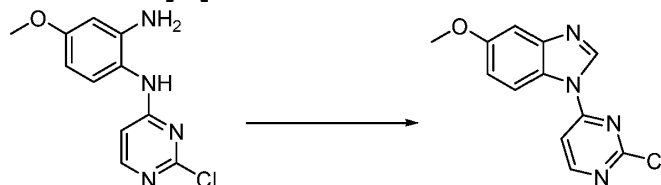


2-cloro-N-(4-metossi-2-nitrofenil)pirimidin-4-ammina, etanolo (15 mL) e acqua (5 mL) sono stati aggiunti in un pallone a fondo tondo da 100 mL, seguiti dall'ag-

giunta di polvere di ferro (1,37 g, 24,5 mmol) e cloruro di ammonio (131,5 mg, 2,5 mmol). La reazione è stata condotta a 80 °C per 3 ore prima che la miscela fosse filtrata e concentrata. Il residuo risultante è stato sciolto in acetato di etile (50 mL), e sono stati aggiunti 30 mL di acqua, poi le due fasi sono state separate. La fase organica è stata asciugata su solfato di sodio anidro, filtrata e concentrata per ottenere N1-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metossibenzene-1,2-diammina (676,9 mg, 77%).

MS m/z (ESI): 251,1 [M+H]⁺.

Passo 3: preparazione di 1-(2-cloropirimidin-4-il)-5-metossi-1H-benzo[d]imidazolo



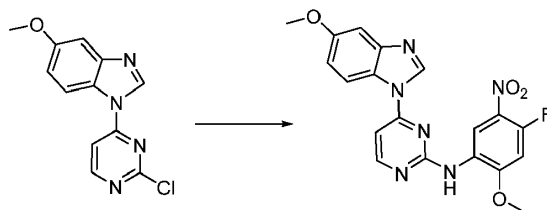
In un pallone a fondo tondo da 100 mL sono stati aggiunti N1-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metossibenzene-1,2-diammina (300 mg, 1,2 mmol), etanolo (10 mL) e trimetilortoformato (1,0 g, 9,6 mmol) e acido p-toluensolfonico (20 mg, 0,12 mmol), e la reazione è stata condotta a 80 °C per 1 h. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente, la soluzione di reazione è stata concentrata, e il residuo risultante è stato sottoposto a cromatografia su colonna per ottenere 1-

(2-cloropirimidin-4-il)-5-metossi-1H-

benzo[d]imidazolo (195 mg, 62%).

MS m/z (ESI): 261,1 [M+H]⁺.

Passo 4: preparazione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-ammina



1-(2-cloropirimidin-4-il)-5-metossi-1H-

benzo[d]imidazolo (195 mg, 0,75 mmol), 4-fluoro-2-

metossi-5-nitroanilina (140 mg, 0,75 mmol), p-

toluensolfonico (129 mg, 0,75 mmol) e 2-pentanol (5

mL) sono stati aggiunti in un pallone a fondo tondo

da 100 mL, e la reazione è stata condotta a 100 °C

per 4 ore. Dopo il raffreddamento a temperatura am-

biente, la soluzione di reazione è stata concentrata,

e il residuo è stato sottoposto a cromatografia su

colonna per ottenere N-(4-fluoro-2-metossi-5-

nitrofenile)-4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)pirimidin-2-ammina (62 mg, 20%).

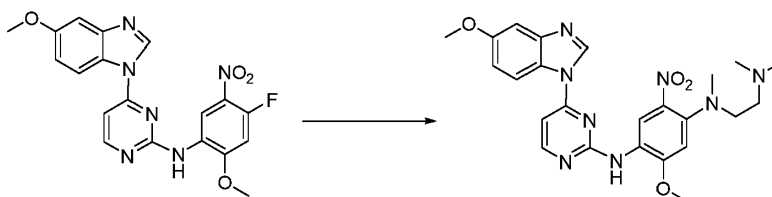
MS m/z (ESI): 411,1 [M+H]⁺.

Passo 5: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-

5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1 -

il) pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-

diammina



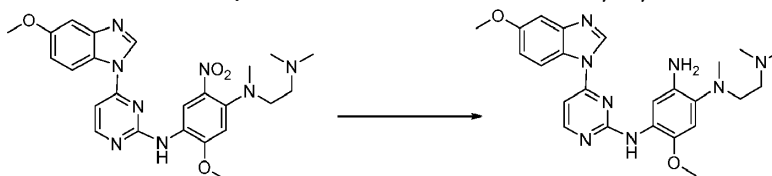
N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-ammina (62 mg, 0,15 mmol), N1,N1,N2,N2-tetrametiletano-1,2-diammina (30,6 mg, 0,3 mmol), DIPEA (58 mg, 0.45 mmol) e DMF (5 mL) sono stati aggiunti in un pallone a fondo tondo da 100 mL, e la reazione è stata effettuata a 80 °C per 1 h. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente, la soluzione di reazione è stata concentrata. Il residuo risultante è stato sottoposto a cromatografia su colonna per ottenere N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina (40 mg, 54%).

MS m/z (ESI): 493,3 [M+H]⁺.

Passo 6: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-

5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-

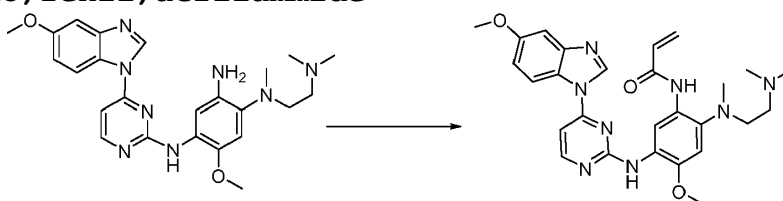
il)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina



N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina (39,4 mg, 0,08 mmol) e metanolo (20 mL) sono stati aggiunti in un pallone a fondo tondo da 100 mL, In un'atmosfera di idrogeno, la soluzione di reazione ha reagito a temperatura ambiente per 30 minuti. Poi la soluzione di reazione è stata filtrata e concentrata per ottenere N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (32 mg, 85%).

MS m/z (ESI): 463,1 [M+H]⁺.

Passo 7: preparazione di N-(2-(2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-(4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il-ammino)fenil)acrilammide



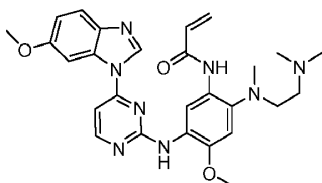
N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (32 mg, 0,07 mmol) e tetraidrofurano anidro (20 mL) sono stati aggiunti in un pallone a fondo tondo da 100 mL. Sotto la protezione di N₂, la soluzione di reazione è stata raf-

freddata a 0 °C in un bagno di sale di ghiaccio, seguita dall'aggiunta di DIPEA (18 mg, 0,14 mmol) e cloruro di acrilico (0,2 mL, 0,1 mmol). La reazione è stata condotta a 0 °C per 30 minuti e terminata con l'aggiunta di 0,5 mL di acqua, quindi la soluzione di reazione è stata concentrata. Il residuo risultante è stato sottoposto a cromatografia su colonna per ottenere N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-benzo [d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide (10 mg, 28%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.36 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.52 (qd, *J* = 17.0, 5.8 Hz, 2H), 5.86 (dd, *J* = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 6H), 2.75 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 517,2 [M+H]⁺.

Esempio 60: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

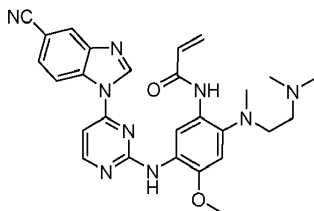


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-benzo [d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.74 (s, 3H);

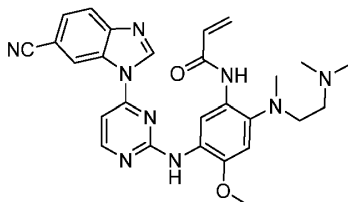
MS m/z (ESI): 517,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 61: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 62: preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

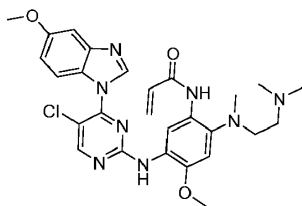


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide era simile all'esempio 59.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.77 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 512,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 63: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

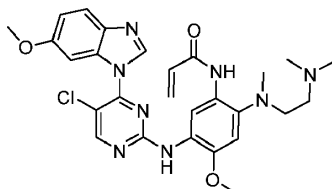


Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide era simile all'esempio 59.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.25 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.47-6.41 (m, 2H), 5.85 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.71 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 551,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

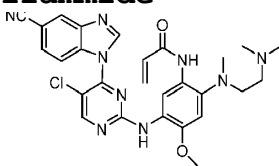
Esempio 64: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(6-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(6-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide era simile all'esempio 59.

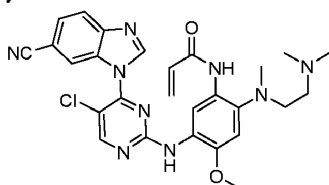
no) etile) (metile) ammino) -4-metossifenile) acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 65: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile) (metile) ammino) -4-metossifenile) acrilammide



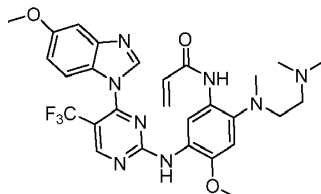
Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil) (metil) ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

Esempio 66: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile) (metile) ammino) -4-metossifenile) acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil) (metil) ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

Esempio 67: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-benzimidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-benzimidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

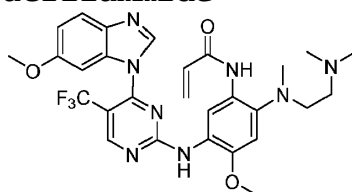
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.84 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.71 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 585,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 68: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-benzimidazol-1-il)-5-

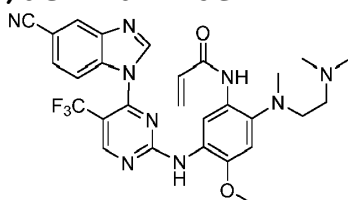
(trifluorometil)pirimidin-2-

il) ammino) fenil) acrilammide



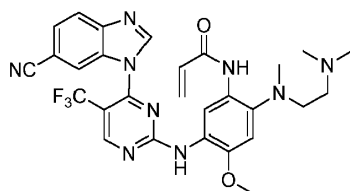
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile) (metile) ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-benzo [d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) ammino) fenil) acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 69: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-benzo [d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-metossifenil) acrilammide



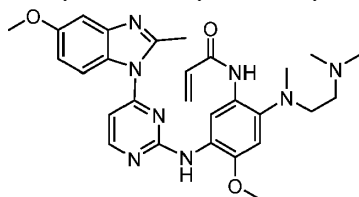
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-1H-benzo [d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-metossifenil) acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 70: preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1H-benzo [d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-metossifenil) acrilammide



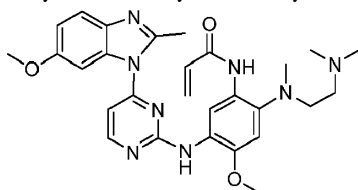
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 71: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



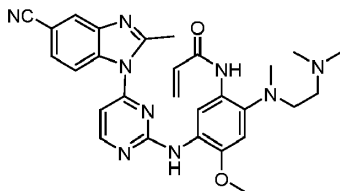
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 72: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metil)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



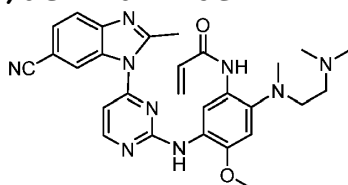
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 73: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

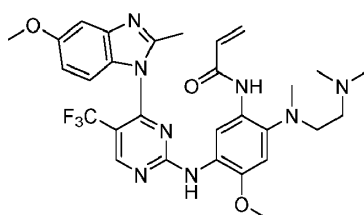
Esempio 74: preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-

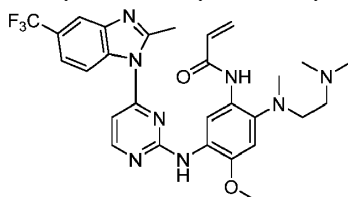
il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

Esempio 75: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

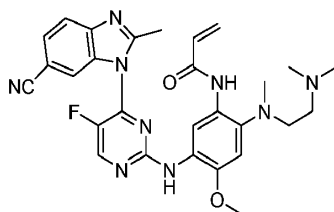
Esempio 76: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(2-metil-5-(trifluoroammino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-

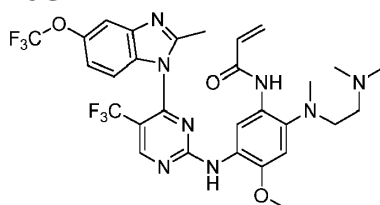
(2-metil-5-(trifluoro ammino)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 77: preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-fluoropirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 78: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(2-metil-5-(trifluorometossi)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

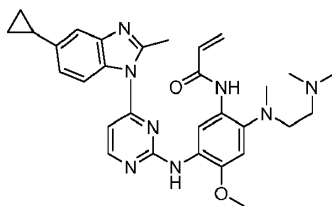


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(2-metil-5-(trifluoro metossi)-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenile)

acrilammide era simile a Esempio 59.

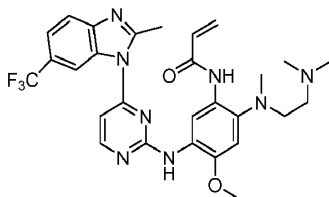
Esempio 79: preparazione di N-(5-((4-(5-ciclopropil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciclopropil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-

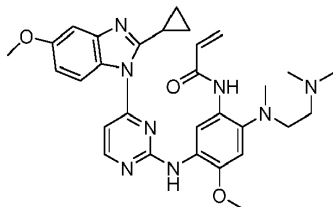
il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

Esempio 80: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(2-metil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



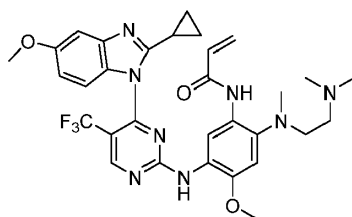
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(2-metil-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 81: preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)amminio)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



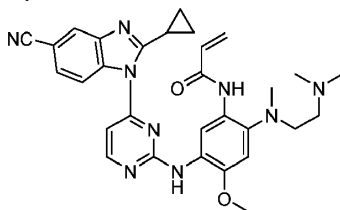
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)amminio)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

Esempio 82: preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amminio)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



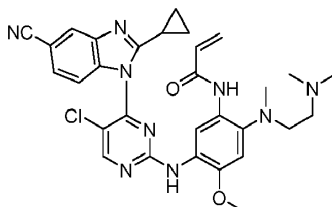
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amminio)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

Esempio 83: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide era simile all'esempio 59.

Esempio 84: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide era simile all'esempio 59.

(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-

metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

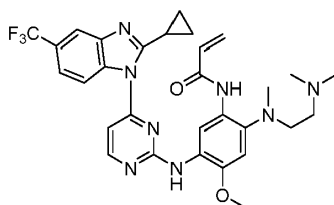
Esempio 85: preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-

5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)pirimidin-2-il) ammino)-2-((2-

(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-

metossifenil)acrilammid e



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-

5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)pirimidin-2-il)

ammino)-2-((2-

(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-

metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

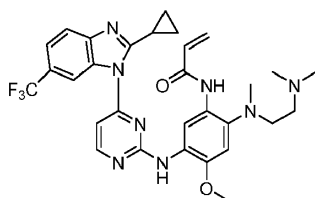
Esempio 86: preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-

6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)pirimidin-2-il) ammino)-2-((2-

(dimetilammino)etil) (metil) ammino)-4-

metossifenil)acrilammid e



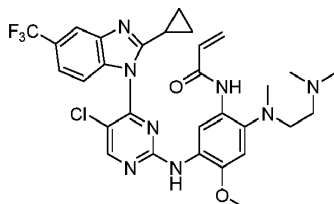
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-

6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)pirimidin-2-il) ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

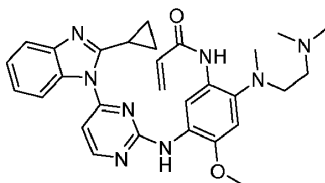
Esempio 87: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(2-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)

acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(2-ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

Esempio 88: preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



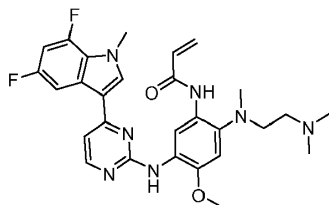
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-

((2-(dimetilammino)etil)(metilammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 59.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.3 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (m, 2H), 5.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 527,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 89: preparazione di N-(5-((4-(5,7-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metilammino)-4-metossifenil)acrilammide



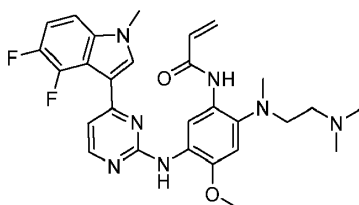
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5,7-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metilammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.2 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.41 (m, 2H),

5.70 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (m, 8H);

MS m/z (ESI): 527,3 [M+H]⁺.

Esempio 90: preparazione di N-(5-((4-(4,5-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



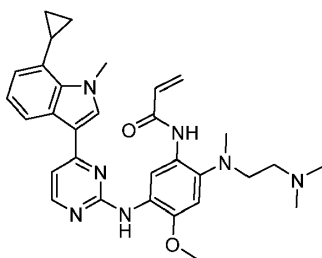
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(4,5-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.20 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.31 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 536,2 [M+H]⁺.

Esempio 91: preparazione di N-(5-((4-(7-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-

(dimetilammino)etil) (metilammino)-4-metossifenil) acrilammide

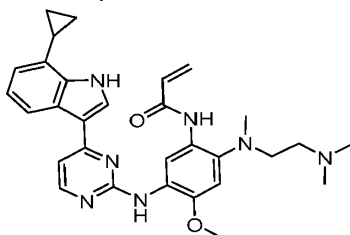


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(7-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metilammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.08 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.28 (m, 8H), 1.01 (m, 2H), 0.90 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 540,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 92: N-(5-((4-(7-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metilammino)-4-metossifenil)acrilammide

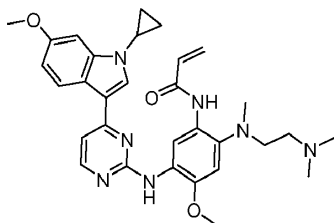


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(7-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 80$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.71-6.50 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.82-5.58 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.08-2.83 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.39-2.20 (m, 8H), 2.16 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 0.96-0.73 (m, 2H), 0.73-0.55 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 526,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

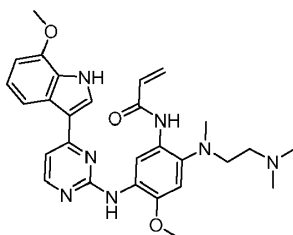
Esempio 93: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-6-metossi-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-6-metossi-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

Il sale TFA di N-(5-((4-(1-ciclopropil-6-metossi-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 0.90 (m, 2H); MS m/z (ESI): 556,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 94: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(7-metossi-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



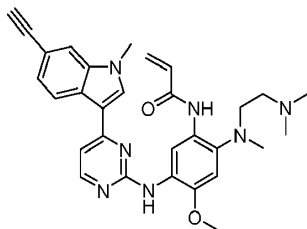
Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(7-metossi-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H),

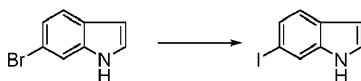
7.09 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.92 (m, 6H), 2.80 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 516,2 [M+H]⁺.

Esempio 95: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-5-((4-(6-etinil-1-metil-1H-indolo)-3-il)pirimidi-2-il)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Passo 1: preparazione del 6-iodo-1H-indolo



NaI (4,59, 30,6 mmol), CuI (290 mg, 1,53 mmol) e N,N'-dimetiletilendiammina (0,35 mL) sono stati aggiunti a una soluzione di 6-bromo-1H-indolo (3,00 g, 15,3 mmol) in diossano (30 mL) a temperatura ambiente. La miscela è stata spurgata con azoto per rimuovere l'ossigeno per 5 minuti. La miscela è stata agitata a 110 °C in un bagno d'olio per una notte in atmosfera di azoto. Dopo il raffreddamento, il solvente organico è stato rimosso per concentrazione sotto pressione ridotta. Sono stati aggiunti EtOAc e acqua e sono state separate due fasi. La fase EtOAc è stata lavata con salamoia satura, asciugata su solfato di

sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna (eluente: PE puro) per ottenere il composto del titolo 6-Iodo-1H-indolo (2,1 g, 57%). MS m/z (ESI): 244,0 [M+H]⁺.

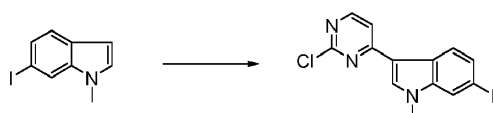
Passo 2: preparazione del 6-iodo-1-metil-1H-indolo



In un bagno di acqua ghiacciata, NaH (60%, 734 mg, 18,4 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di 6-iodo-1H-indolo (2,00 g, 8,23 mmol) in DMF (30 mL). La miscela è stata agitata per 20 minuti a questa temperatura, seguita dall'aggiunta di una soluzione di MeI (1,14 mL, 18,4 mmol) in DMF (10 mL), e ulteriormente agitata a questa temperatura per 30 minuti. Sono stati aggiunti circa 100 mL di acqua e la soluzione di reazione è stata estratta con EtOAc. La fase EtOAc è stata lavata più volte con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna (eluente: PE puro) per ottenere il composto del titolo 6-iodo-1-metil-1H-indolo (1,98 g, 94 %).

MS m/z (ESI): 258,1 [M+H]⁺.

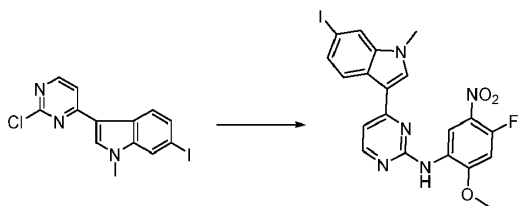
Passo 3: preparazione di 3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-iodo-1-metil-1H-indolo



FeCl₃ (441 mg, 2,72 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di 6-iodo-1-metil-1H-indolo (700 mg, 2,72 mmol) e 2,4-dicloropirimidina (405 mg, 2,72 mmol) in etere etilenglicole dimetilico (10 mL). La miscela è stata agitata a 60 °C per una notte. Dopo il raffreddamento, è stata aggiunta una grande quantità di EtOAc e acqua, e sono state separate due fasi. La sostanza non disciolta è stata rimossa attraverso la celite, e la fase acquosa è stata rimossa. La fase organica è stata lavata successivamente con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo e salamoia saturo, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata per cromatografia su colonna (eluente: EtOAc = 3: 1) per ottenere il composto del titolo 3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-iodo-1-metil-1H-indole (533 mg, 53%).

MS m/z (ESI): 370,59 [M+H]⁺.

Passo 4: preparazione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-iodo-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidina -2-ammina

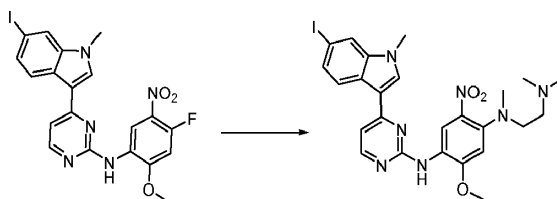


3-(2-cloropirimidin-4-il)-6-iodo-1-metil-1H-indolo
(283 mg, 0,765 mmol), 4-fluoro-2-metossi-5-

nitroanilina (142 mg, 0,765 mmol) e TsOH. H₂O (175 mg, 0,918 mmol) sono stati mescolati in 2-pentanololo (10 mL), e la reazione è stata effettuata a 125 °C per 3 ore. Dopo che la miscela è stata raffreddata e filtrata, il solido risultante è stato sciolto in CH₂Cl₂. Poi la soluzione è stata lavata successivamente con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo e salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata per ottenere il composto titolo N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-iodo-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (350 mg, 88%).

MS m/z (ESI): 520,2 [M+H]⁺.

Passo 5: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-N4-(4-(6-iodo-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-metossi-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina

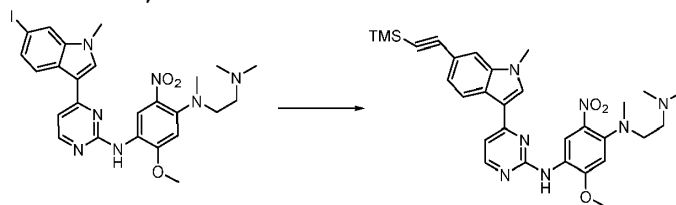


N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-iodo-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (100 mg, 0,192 mmol), N1,N1,N2-trimetiletan-1,2-diammina (39 mg, 0,385 mmol) e DIPEA (42 mg, 0,385 mmol) sono stati sciolti in DMA (10 mL), e la reazione è stata effettuata a 85 °C per 3 ore. Dopo il raffreddamento,

sono stati aggiunti EtOAc e acqua e sono state separate due fasi. La fase organica è stata lavata più volte con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere 105 mg del composto grezzo del titolo N1-(2-(dimetilammino)etile)-N4-(4-(6-iodo-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-metossi-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina che è stato utilizzato direttamente per il passaggio successivo.

MS m/z (ESI): 602,4 [M+H]⁺.

Passo 6: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-6-((triamminosilil)etnil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitrobenzene-1,4-diammina

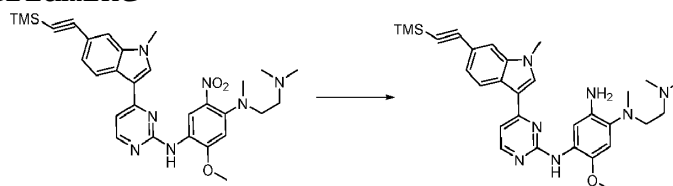


N1-(2-(dimetilammino)etil)-N4-(4-(6-iodo-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-metossi-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina (100 mg, 0,166 mmol), (trimetilsilil)acetilene (48 mg, 0.498 mmol) e trietilammina (51 mg, 0,498 mmol) sono stati mescolati in una miscela di THF (10 mL) e DMF (5 mL), seguita da aggiunta di CuI (16 mg, 0,083 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio (40 mg, 0,041 mmol). Do-

po aver spurgato tre volte con azoto, la soluzione di reazione è stata riscaldata a 70 °C durante la notte in un bagno d'olio. Il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta, e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc. La fase EtOAc è stata lavata con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna [eluente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂: MeOH = 20: 1] per ottenere il composto del titolo N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-6-((triamminosilil)etnil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitrobenzene-1,4-diammina (65 mg, 68%).

MS m/z (ESI): 572,7 [M+H]⁺.

Passo 7: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-6-((triamminosilil)etnil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triamine

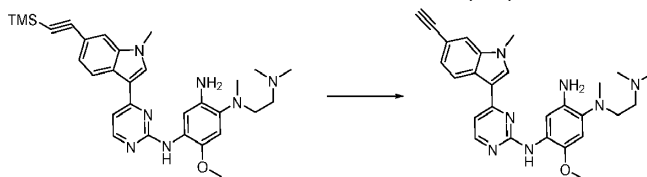


N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-6-((triamminosilil)etnil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-nitrobenzene-1,4-diammina (200 mg, 0.35 mmol), polvere di ferro ridotto (136 mg, 2,45 mmol) e cloruro di ammonio (20,6 mg, 0,386 mmol)

sono stati mescolati in una miscela di EtOH (30 mL) e acqua (10 mL), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per tre ore. Dopo il raffreddamento, è stata aggiunta una grande quantità di EtOH, e la sostanza non disciolta è stata rimossa per filtrazione attraverso la celite. EtOH è stato rimosso sotto pressione ridotta, e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc. La fase EtOAc è stata lavata con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata per cromatografia su colonna (eluente: CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:MeOH (contenente 10% di ammoniaca concentrata) = 17: 1] per ottenere il composto del titolo N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-6-((triamminosilil) etinil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina (166 mg, 88%).

MS m/z (ESI): 542,3 [M+H]⁺.

Passo 8: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etil)-N4-(4-(6-etinil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina

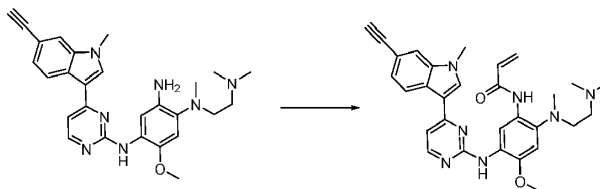


N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-metil-6-((trimetilsilil)etinil)-1H-indol-3-

il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triamine (90 mg, 0.166 mmol) è stato sciolto in una miscela di THF (10 mL) e MeOH (10 mL), poi è stato aggiunto il carbonato di potassio (69 mg, 0,50 mmol). La soluzione di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. Il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta, e sono stati aggiunti acqua ed EtOAc, e sono state separate due fasi. La fase organica è stata lavata più volte con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere il composto del titolo N1-(2-(dimetilammino)etile)-N4-(4-(6-etinil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) - 5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (71 mg, 91%).

MS m/z (ESI): 470,26 [M+H]⁺.

Passo 9: preparazione di N-(2-(2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-5-((4-(6-etinil-1-metil-1H-indolo-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Una soluzione di cloruro di acrilico (22,0 mg, 0,247 mmol) in THF (1 mL) è stata aggiunta a goccia a una soluzione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-N4-(4-(6-

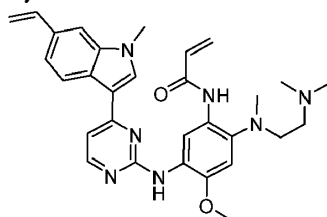
etinil-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) -5-
metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (80 mg, 0.169
mmol) e TEA (50 mg, 0.492 mmol) in THF (2 mL) in un
bagno di acqua e ghiaccio. Al completamento dell'ag-
giunta, la miscela è stata mescolata per 15 minuti a
questa temperatura. La reazione è stata raffreddata
con metanolo. La soluzione di reazione è stata con-
centrata sotto pressione ridotta e purificata median-
te cromatografia preparativa su strato sottile
(CH₂Cl₂: MeOH: ammoniaca concentrata = 100: 10: 1)
per ottenere il composto del titolo N-(2-((2-
(dimetilammino)etile) (metile)ammino)-5-((4-(6-etinil-
1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-
metossifenil)acrilammide (45 mg, 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H), 9.74 (d, *J* =
6.2 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H),
7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (s, 1H),
7.29 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.3 Hz,
1H), 6.70 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 5.81-
5.57 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 3.81 (s,
3H), 3.02 (s, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.24
(m, 8H);

MS m/z (ESI): 524,6 [M+H]⁺.

**Esempio 96: preparazione di N-(2-((2-
(dimetilammino)etile) (metile)ammino)-4-metossi-5-((4-**

(1-ammino-6-vinil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) ammino) fenil) acrilammide

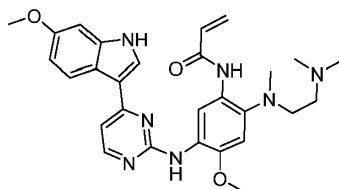


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(1-metil-6-vinil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 95.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 9.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 4.3, 2.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.38 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 5.90-5.52 (m, 2H), 5.19-5.06 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.28 (m, 8H);

MS m/z (ESI): 526,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 97: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

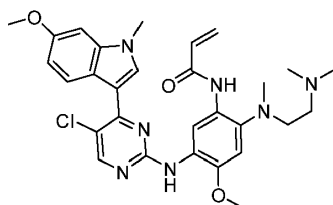


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

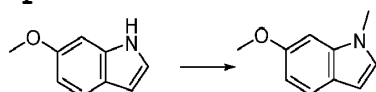
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.29 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.70 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79-6.60 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H), 5.62 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.21 (m, 8H);

MS m/z (ESI): 516.6[M+H] $^+$.

Esempio 98: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

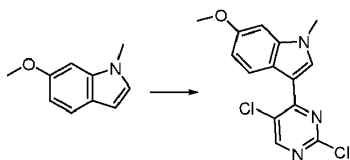


Passo 1: preparazione di 6-metossi-1-metil-1H-indolo



6-metossi-1H-indolo (500 mg, 3,4 mmol) è stato sciolto in N,N-dimetilformammide (16 mL). La soluzione è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio, e l'idruro di sodio (320 mg, 6,8 mmol) è stato aggiunto. Dopo che la soluzione di reazione è stata agitata per 15 minuti, lo ioduro di metile (0,25 mL, 3,7 mmol) è stato aggiunto a goccia. La soluzione di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente naturalmente e mescolato per 2 h, e poi spento con soluzione acquosa di cloruro di ammonio saturo (20 mL) ed estratto con acetato di etile (30 mL × 3). La fase organica è stata essiccata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 6-metossi-1-metil-1H-indolo (480 mg, 88%).

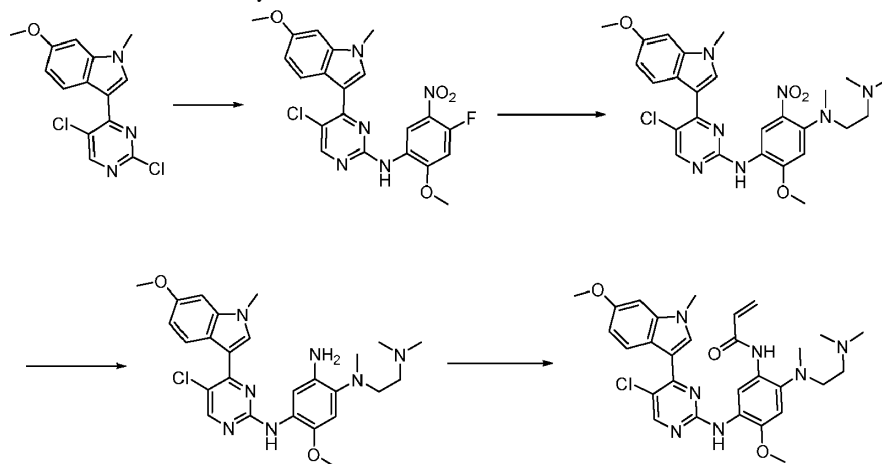
Passo 2: preparazione di 3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo



6-metossi-1-metil-1H-indolo (480 mg, 3,0 mmol) e 2,4,5-tricloropirimidina (660 mg, 3,6 mmol) sono stati dissolti in etere etilenico dimetilico (20 mL). La reazione è stata riscaldata fino a 80 °C per 20 min, ed è stato aggiunto cloruro di alluminio anidro (720

mg, 5,4 mmol). La reazione è stata agitata per 1 ora in un'atmosfera di azoto. La reazione è stata raffreddata con una miscela di acqua e ghiaccio (circa 50 mL), e la miscela è stata estratta con metil terz-butil etere (20 mL×3). Le fasi organiche sono state combinate, asciugate su solfato di magnesio, filtrate e concentrate per ottenere il prodotto grezzo 3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo (320 mg, 30%) che è stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

Passi da 3 a 6: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile) (metil)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

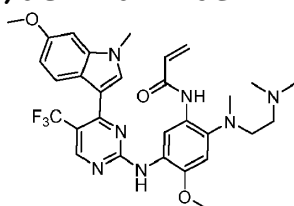


Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil) (metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

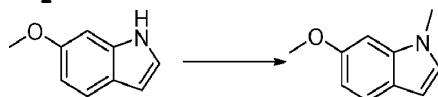
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.29–8.21 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 6.49–6.44 (m, 2H), 5.84 (dd, $J = 7.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 6H), 3.53 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.33–3.31 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.76 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 564,3 $[\text{M}+1]^+$.

Esempio 99: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



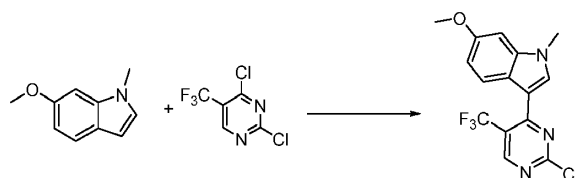
Passo 1: preparazione di 6-metossi-1-metil-1H-indolo



Il materiale di partenza 6-metossi-1H-indolo (1 g, 6,793 mmol) è stato sciolto in DMF (20 mL), e la miscela è stata raffreddata a 0 °C, e poi è stato aggiunto NaH (815 mg, 20,38 mmol). La soluzione di reazione è stata mantenuta a 0 °C per dieci minuti. Iodometano (1,447 g, 10,19 mmol) è stato poi aggiunto al sistema di reazione. La reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e mescolata per 1 ora. La

soluzione di reazione è stata versata in acqua ghiacciata ed estratta con acetato di etile. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con acqua e salamoia satura, asciugate su solfato di sodio anidro, filtrate e concentrate per ottenere un prodotto che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere il prodotto 6-metossi-1-metil-1H-indolo (850 mg, 77,3%).

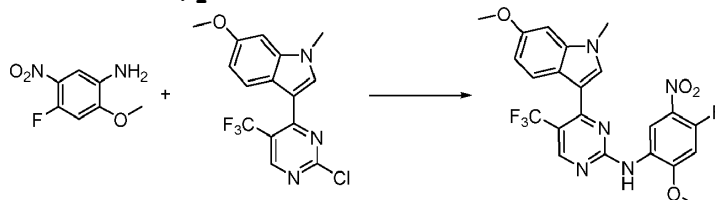
Passo 2: preparazione di 3-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo



Il materiale di partenza 6-metossi-1-metil-1H-indolo (850 mg, 5,27 mmol), 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (1,26 g, 5,8 mmol) e il tricloruro di alluminio (1,05 g, 7,91 mmol) sono stati sciolti in DME (30 mL), e la reazione è stata agitata per una notte a 70 °C. Dopo che la reazione è stata completata, la soluzione di reazione è stata versata in acqua ghiacciata ed estratta tre volte con metil terz-butil etere. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con acqua e salamoia satura, asciugate su solfato di sodio anidro, filtrate ed evapora-

te a secco per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere il prodotto 3-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo (700 mg, 39%).

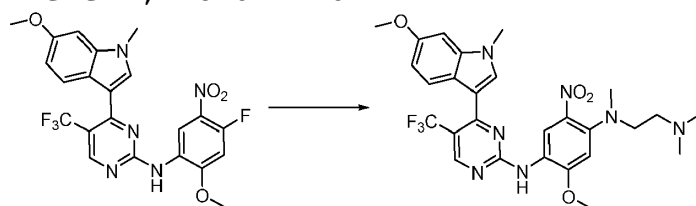
Passo 3: preparazione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-(tri fluorometil)pirimidin-2-ammina



3-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-1-metil-1H-indolo (700 mg, 2,05 mmol), il materiale di partenza 4-fluoro-2-metossi-5-nitroanilina (419 mg, 2,25 mmol) e acido p-toluensolfonico monoidrato (390 mg, 2,05 mmol) sono stati sciolti in 2-pentanololo (10 mL). La reazione è stata riscaldata fino a 120 °C e ha reagito durante la notte. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente naturalmente, e un solido scuro è stato precipitato. Il solido è stato filtrato e il pannello filtrante è stato lavato con metanolo (1 mL) ed etere metilterbutilico (1 mL) per ottenere il prodotto N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-metossi-1-

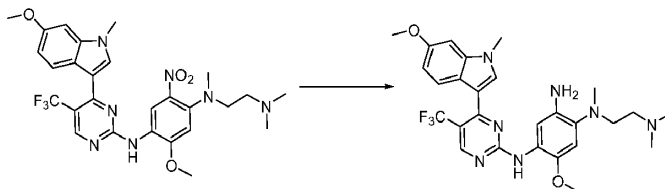
metil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ammina (600 mg, 60%)

Passo 4: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N1-ammino-2-nitrobenzene-1,4-diammina



N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ammina (100 mg, 0,204 mmol) è stato sciolto in DMF (5 mL). Poi sono stati aggiunti la trietilammina (31 mg, 0,305 mmol) e la N1,N1,N2-trimetiletan-1,2-diammina (42 mg, 0,407 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 120 °C tramite microonde per 30 minuti. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata a secco per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina (90 mg, 77%).

Passo 5: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina

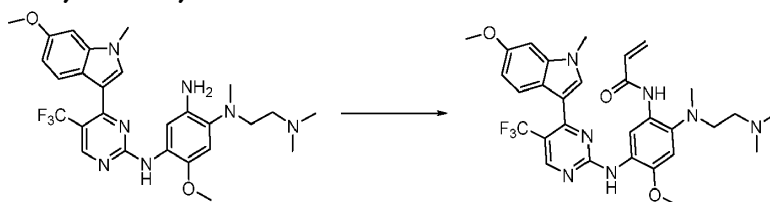


N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina (90 mg, 0,157 mmol) è stato sciolto in 10 mL di metanolo, e Pd / C (15 mg) è stato aggiunto. La reazione è stata agitata in un'atmosfera di idrogeno a 24 °C per 1 ora. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice per ottenere 80 mg del prodotto grezzo N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina.

Passo 6: preparazione di N-(2-(2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-(4-(6-metossi-1-metile-1H-indolo-3-il)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-

il) ammino) fenil) acrilammide



N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(6-

metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N1-metilbenzene-

1,2,4-triammina (80 mg, 0,147 mmol) e trietilammina

(45 mg, 0,442 mmol) sono stati sciolti in tetraidro-

furano anidro (20 mL). La soluzione di reazione è

stata agitata a -78 °C per 10 minuti, e poi è stato

aggiunto lentamente e a gocce il cloruro di acrilico

(0,4 mL, 1 M in THF). La reazione è stata agitata per

30 minuti in un bagno di ghiaccio secco. Dopo che

LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la

reazione è stata spenta con metanolo. La soluzione di

reazione è stata concentrata, e il residuo risultante

è stato purificato mediante cromatografia preparativa

su strato sottile per ottenere il prodotto N-(2-((2-

(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-

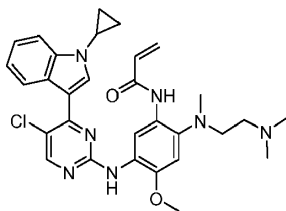
(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-il)-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-

il)ammino)fenil)acrilammide (20 mg, 25%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.46-6.34 (m, 2H), 5.83 (dd, $J = 8.3, 3.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 3.51 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.72 (s, 3H); MS m/z (ESI): 598,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 100: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metilammino)-4-metossifenil)acrilammide



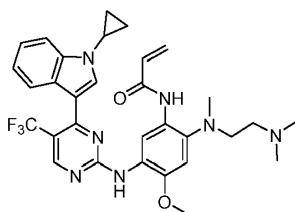
Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(diamminoammino)etil)(metilammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'Esempio 98.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.88-5.80 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 3.52 (dt, $J = 7.1, 3.7$ Hz, 3H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.89 (s,

6H), 2.73 (s, 3H), 1.20 (dt, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 2H),
1.08-1.00 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 560,3 [M+H]⁺.

Esempio 101: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



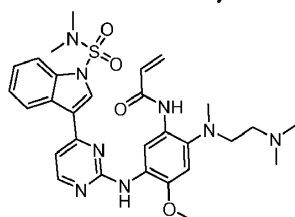
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 98.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.44 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 2H), 5.85 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 1.25-1.18 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H);

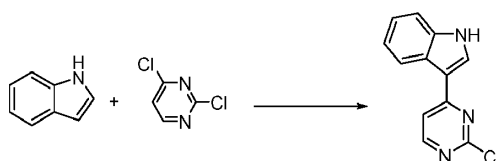
MS m/z (ESI): 594,3 [M+H]⁺.

Esempio 102: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-5-((4-(1-(N,N-

dimetilsolfamoil)-1 H-indol-3-il)pirimidin-2-il) ammino)-4-metossifenil)acrilammide

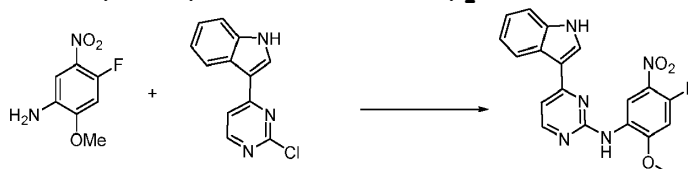


Passo 1: preparazione di 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indolo



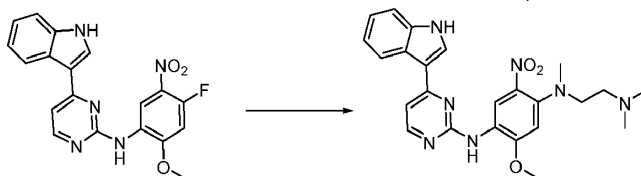
3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indolo (1 g, 4,37 mmol), 2-(difluorometossi)-4-fluoro-5-nitroanilina (810 mg, 4,37 mmol) e acido p-toluensolfonico (750 mg, 4,37 mmol) sono stati dissolti in 2-pentanol (40 mL), e poi la soluzione di reazione è stata riscaldata a 110 °C per 3 ore. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente naturalmente, e un solido scuro è stato precipitato. Il solido è stato filtrato e la torta del filtro è stata lavata con metanolo ed etere metilterbutilico per ottenere 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indolo (1,3 g, 79%).

Passo 2: preparazione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina



3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indolo (500 mg, 2,177 mmol), il materiale di partenza 4-fluoro-2-metossi-5-nitroanilina (445 mg, 2,394 mmol) e l'acido p-toluensolfonico monoidrato (414 mg, 2,177 mmol) sono stati dissolti in 2-pentanololo (20 mL). La reazione è stata riscaldata fino a 120 °C durante la notte. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente naturalmente, e un solido scuro è stato precipitato. Il solido è stato filtrato e la torta del filtro è stata lavata con metanolo (1 mL) ed etere metiliterbutilico (1 mL) per ottenere il prodotto N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (180 mg, 22%).

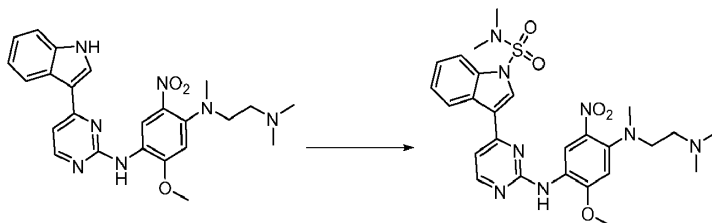
Passo 3: preparazione di N1-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etile)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina



N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (178 mg, 0.469 mmol) è stata sciolta in DMF (2 mL), seguita dall'aggiunta di trietilammina (142 mg, 1.41 mmol) e trimetiletilendiammina (144 mg, 1.41 mmol). La reazione è stata riscalda-

ta fino a 120 °C tramite microonde, e poi ha reagito per 30 minuti. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata a secco per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto N1-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (217 mg, 100%).

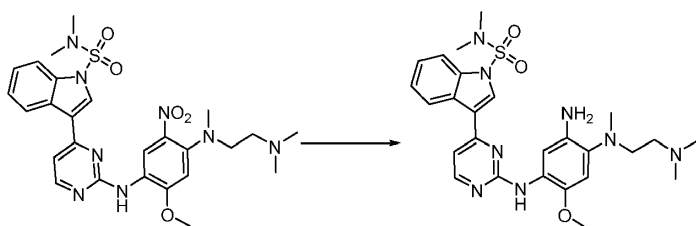
Passo 4: preparazione di 3-(2-((4-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)2-metossi-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide



N1-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (217 mg, 0.47 mmol) è stato dissolto in DMF (10 mL), e la miscela è stata raffreddata a 0 °C in un bagno di ghiaccio, poi è stato aggiunto NaH (56 mg, 1.41 mmol). Dopo che la reazione è stata effettuata a 0 °C per 10 minuti, il cloruro di dimetilsolfamoile (74 mg, 0,52 mmol) è stato aggiunto a goccia. La soluzione di reazione è stata ri-

scaldata a temperatura ambiente e mescolata per 30 minuti. Dopo aver spento la reazione, sono stati aggiunti diclorometano e acqua. La soluzione di reazione è stata estratta tre volte. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con bicarbonato di sodio saturo, acqua e salamoia satura, filtrate e concentrate per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere il prodotto 3-(2-((4-((2-(dimetilammino)etile) (metile)ammino)-2-metossi-5-nitrofenile)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide (160 mg, 60%).

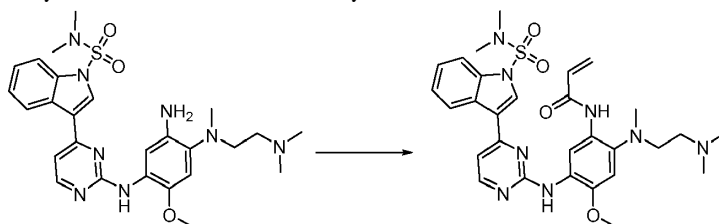
Passo 5: preparazione di 3-(2-((5-ammino-4-((2-(dimetilammino)etile) (metile)ammino)-2-metossifenile)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide



3-(2-((4-((2-(dimetilammino)etil) (metil)ammino) 2-metossi-5-nitrofenil)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-diammino-1H-indole-1-sulfonammide è stato sciolto in metanolo (5 mL), poi Pd / C (15 mg) è stato aggiunto, e la reazione è stata agitata a 24 ° C per 1 ora in atmosfera di idrogeno. Dopo che LCMS ha mostrato il

completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata e concentrata per ottenere un prodotto grezzo ulteriormente purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice per ottenere il prodotto 3-(2-((5-ammino-4-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-2-metossifenile)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide (90 mg, 59%).

Passo 6: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



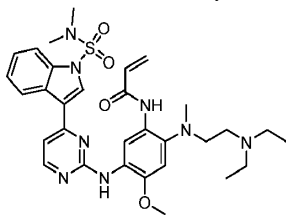
3-(2-((5-ammino-4-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-2-metossifenile)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide (90 mg, 0.167 mmol) e trietilammina (51 mg, 0.501 mmol) sono stati sciolti in tetraidrofurano anidro (30 mL), e la soluzione di reazione è stata agitata a -78 °C per 10 minuti. Il cloruro di acrilico (0,5 mL, 1M in THF) è stato aggiunto lentamente e a gocce. La reazione è stata agitata in un bagno di ghiaccio secco per 30 minuti. Dopo che

LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la reazione è stata spenta con metanolo. La soluzione di reazione è stata concentrata, e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenile)acrilammide (10 mg, 10%).

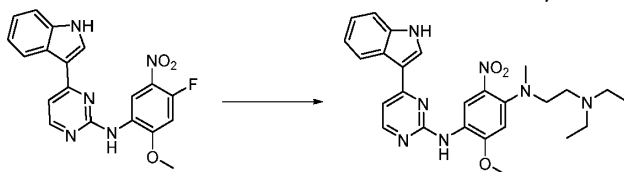
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 15.0, 7.3 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 3.7 Hz, 12H), 2.79 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 593,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 103: preparazione di N-(2-((2-(diethylammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

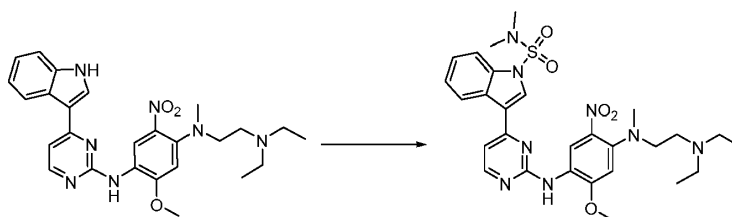


Passo 1: preparazione di N1-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(diethylammino)etil)-2-metossi-N4-m etil-5-nitrobenzene-1,4-diammina



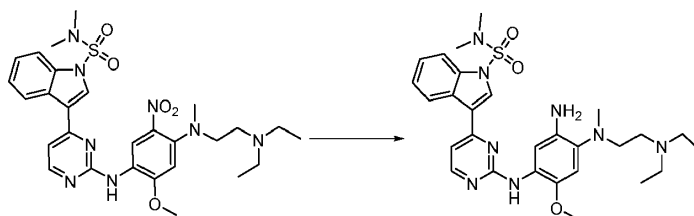
N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (120 mg, 0.316 mmol) è stato sciolto in DMF (2 mL). Sono stati aggiunti la trietilammina (96 mg, 0,949 mmol) e la N,N-diethyl-N-metiletan-1,2-diammina (124 mg, 0,949 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 120 °C tramite microonde e ha reagito per 30 minuti. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata a secco per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto N1-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(diethylammino)etil)-2-metossi-N4-m et il-5-nitrobenzene-1,4-diammina (155 mg, 100%).

Passo 2: preparazione di 3-(2-((4-((2-(diethylammino)etile)(metile)ammino)-2-metossi-5-nitrofenile)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide



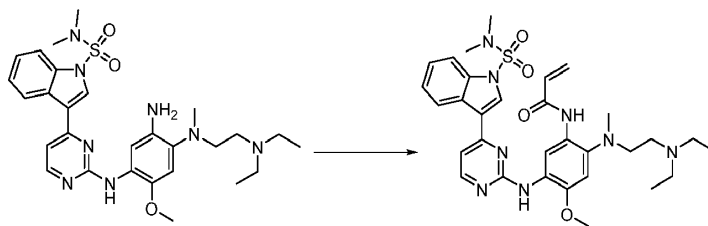
N1-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(diethylammino)etil)-2-metossi-5-nitrobenzene-1,4-diammina (155 mg, 0.316 mmol) è stato dissolto in DMF (10 mL). La reazione è stata raffreddata a 0 °C in un bagno di ghiaccio e poi è stato aggiunto NaH (38 mg, 0,945 mmol). Dopo che la reazione è stata condotta per 10 minuti a 0 °C, il cloruro di dimetilsolfamoile (55 mg, 0,38 mmol) è stato aggiunto a goccia. La soluzione di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e mescolata per 30 minuti. Dopo aver spento la reazione, sono stati aggiunti diclorometano e acqua. La soluzione di reazione è stata estratta tre volte. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo, acqua e salamoia satura, filtrate, ed evaporato a secco per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice per ottenere il prodotto 3-(2-((4-((2-(diethylammino)etile)(metile)ammino)-2-metossi-5-nitrofenile)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide (130 mg, 19%).

Passo 3: preparazione di 3-(2-((5-ammino-4-((2-(diethylammino)etil) (metil)ammino)-2-metossifenil)ammino) pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide



3-(2-((4-((2-(diethylammino)etil) (metil)ammino)-2-metossi-5-nitrofenil)ammino) pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide è stato sciolto in metanolo (5 mL), e Pd / C (15 mg) è stato aggiunto. La reazione è stata agitata in un'atmosfera di idrogeno a 24 °C per 1 ora. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di silice per ottenere 118 mg del prodotto grezzo 3-(2-((5-ammino-4-((2-(diethylammino)etile) (metile)ammino)-2-metossifenile)ammino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide.

Passo 4: preparazione di N-(2-((2-(diethylammino)etile) (metile)ammino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



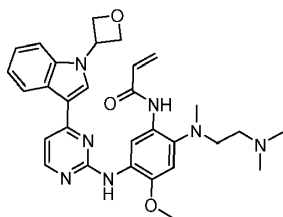
3-(2-((5-ammino-4-((2-(diethylammino)etile)(metil)ammino)-2-metossifenil)ammin o)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonammide (118 mg, 0,208 mmol) e trietilammina (63 mg, 0,624 mmol) sono stati sciolti in tetraidrofurano anidro (30 mL). La soluzione di reazione è stata agitata a -78 °C per 10 minuti, poi è stato aggiunto lentamente e a gocce il cloruro di acrilico (0,62 mL, 1 M in THF). La reazione è stata agitata per 30 minuti in un bagno di ghiaccio secco. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la reazione è stata spenta con metanolo. La soluzione di reazione è stata concentrata, e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il prodotto N-(2-((2-(diethylammino)etil)(metil)ammino)-5-((4-(1-(N,N-diamminosulfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenil)acrilammide (4.8 mg, 3.7%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.1 Hz, 1H),

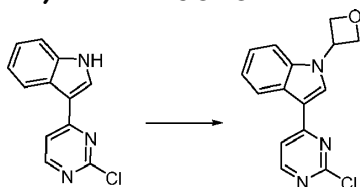
7.45-7.26 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.48 (qd, $J = 17.0$, 5.9 Hz, 2H), 5.87 (dd, $J = 9.4$, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.25 (dt, $J = 19.4$, 7.2 Hz, 4H), 2.93 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 621,5 [M+H]⁺.

Esempio 104: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



Passo 1: preparazione di 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indolo (ossetan-3-il)-1H-indolo



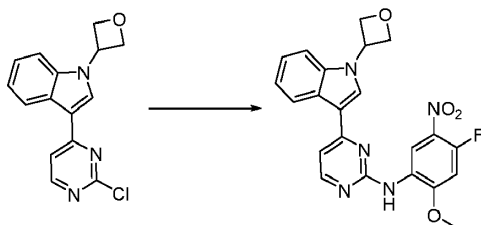
3-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indolo (500 mg, 2,18 mmol), 3-iodo-ossetano (480 mg, 2,61 mmol) e carbonato di cesio (1,42 g, 4,36 mmol) sono stati mescolati in DMF (5 mL). La reazione è stata effettuata a 110 °C per 1 ora in microonde. Dopo il raffreddamento, la soluzione di reazione è stata diluita con CH₂Cl₂. La fase organica è stata lavata tre volte con salamoia

satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere il composto del titolo 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(ossetan-3-il)-1H-indolo (110 mg, 18%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H);

MS m/z (ESI): 286,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

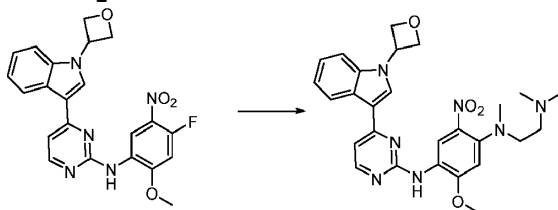
Passo 2: preparazione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina



3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(ossetan-3-il)-1H-indolo (110 mg, 0,385 mmol), 4-fluoro-2-metossi-5-nitroanilina (86 mg, 0,462 mmol), palladio acetato (9 mg, 0,0385 mmol) e cesio carbonato (376 mg, 1,16 mmol) sono stati mescolati in una miscela di DMA (1 mL) e 1,4-diossano (2 mL). La miscela di reazione è stata spurgata con azoto per rimuovere l'ossigeno per 15 minuti. È stato aggiunto Xantphos (45 mg, 0.0770 mmol), e la miscela di reazione è stata ulteriormente

spurgata con azoto per 5 minuti. La reazione è stata effettuata a 160 °C per 30 minuti in un reattore a microonde. Dopo il raffreddamento, la miscela di reazione è stata diluita con CH₂Cl₂, lavata con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il composto del titolo N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (80 mg, 46%). MS m/z (ESI): 436,1 [M+H]⁺.

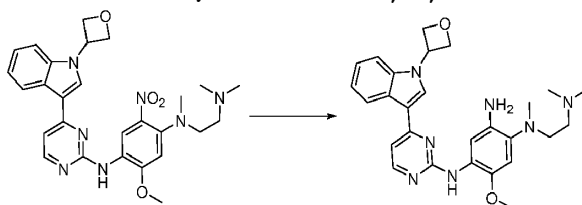
Passo 3: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-2-nitro-N4-(4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,4-diammina



La trimetiletilendiammina (0,1 mL) e la DIPEA (0,1 mL) sono state aggiunte a una soluzione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (80 mg, 0,18 mmol) in DMA (1 mL). La miscela di reazione è stata agitata a 85 °C per 3 ore. Dopo il raffreddamento, è stata aggiunta acqua, e poi è stato precipitato un solido. Il solido è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il compo-

sto N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-2-nitro-N4-(4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,4-diammina (35 mg, 38%).
MS m/z (ESI): 518,2 [M+H]⁺.

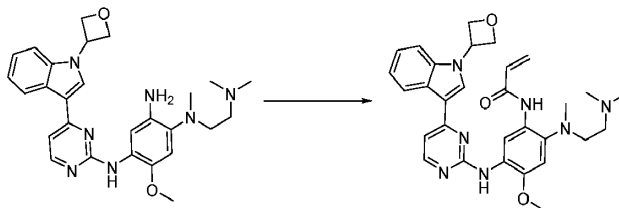
Passo 4: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina



N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-metil-2-nitro-N4-(4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,4-diammina (28 mg, 0,054 mmol), polvere di ferro ridotto (30 mg, 0.54 mmol) e cloruro di ammonio (2,0 mg, 0,032 mmol) sono stati mescolati in una miscela di etanolo (3 mL) e acqua (1 mL), e poi la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per un'ora, poi raffreddata, e filtrata attraverso celite. Il filtrato risultante è stato concentrato e purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il composto del titolo N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina (25 mg, 95%).

MS m/z (ESI): 488,3 [M+H]⁺.

Passo 5: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide



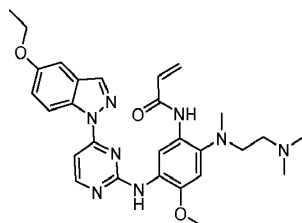
Una soluzione di cloruro di acrilico (0,025 mL, 0,31 mmol) in THF (0,5 mL) è stata aggiunta a goccia a una soluzione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina (25 mg, 0.051 mmol) e trietilammina (0,050 mL, 0,36 mmol) in THF (2 mL) a -15 °C. Al completamento dell'aggiunta, la miscela è stata agitata a questa temperatura per 5 minuti, spento con metanolo, e purificato mediante cromatografia preparativa strato sottile per ottenere il titolo composto N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenile)acrilammide (7 mg, 25%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.2 (br s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz,

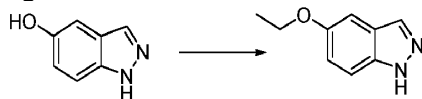
1H), 6.79 (s, 1H), 6.44 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.29 (m, 8H);

MS m/z (ESI): 542,3 [M+H]⁺.

Esempio 105: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-5-((4-(5-etossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenile)acrilammide



Passo 1: preparazione di 5-etossi-1H-indazolo

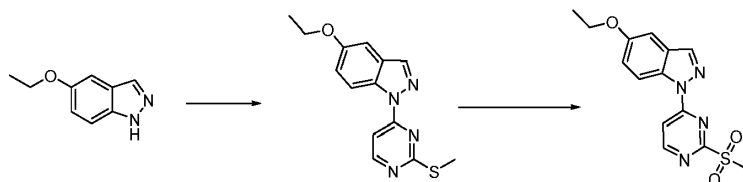


5-idrossi-1H-indazolo (2,68 g, 20 mmol) è stato sciolto in DMF (50 mL), e poi sono stati aggiunti ioduro di etile (3,28 g, 21 mmol) e carbonato di potassio (4,16 g, 30 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 ore, estratta con acetato di etile e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere 5-etossi-1H-indazolo (1,5 g, 46%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73-8.18 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15-

7.06 (m, 2H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H);

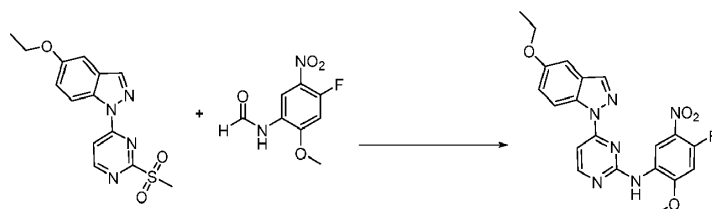
MS m/z (ESI): 163 $[M+H]^+$.

Passi 2 e 3: preparazione del 5-etossi-1-(2-(metilsolfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo



Il metodo di preparazione del 5-etossi-1-(2-(metilsolfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo era simile all'esempio 43.

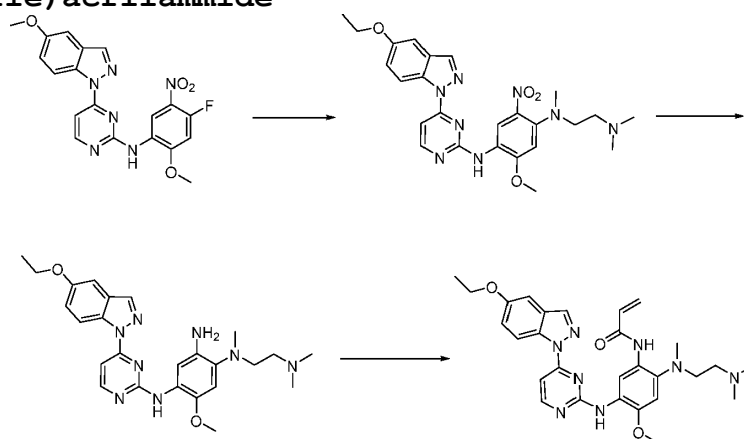
Passo 4: preparazione di 4-(5-etossi-1H-indazol-1-il)-N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina



La N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)formammide (134 mg, 0.63 mmol) è stata sciolta in THF (20 mL), e l'idruo di sodio (50 mg, 1.26 mmol) è stato aggiunto a 0 °C. Dopo che la miscela è stata agitata per 10 minuti, è stato aggiunto 5-etossi-1-(2-(metilsolfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (200 mg, 0.63 mmol), e poi la miscela è stata agitata per una notte. Dopo aver aggiunto una quantità appropriata di

soluzione acquosa di idrossido di sodio IN, la miscela è stata agitata per 30 minuti, estratta con DCM, e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere 4-(5-etossi-1H-indazol-1-il)-N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)pirimidin-2-ammina (210 mg, 78%).

Passi da 5 a 7: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-5-((4-(5-etossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

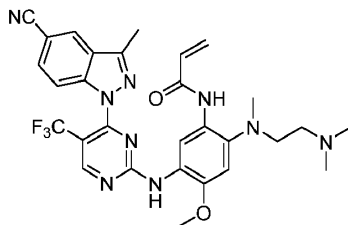


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-5-((4-(5-etossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossifenile)acrilammide era simile all'esempio 43.

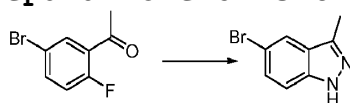
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 2H), 8.33-8.22 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 5.95-5.84 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 7.0$ Hz,

2H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.0$ Hz, 3H);
 MS m/z (ESI): 531 [M+H]⁺.

Esempio 106: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-3-ammino-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amm
ino)-2-((2-
(dimetilammino)etil) (metil)ammino)-4-
metossifenil)acrilammide

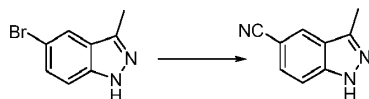


Passo 1: preparazione di 5-bromo-3-metil-1H-indazolo



1-(5-bromo-2-fluorofenil)etan-1-one (5 g, 23,04 mmol) e idrazina idrata (20 mL) sono stati riscaldati per 2 giorni. Il prodotto è stato sottoposto a cromatografia su colonna per ottenere 5-bromo-3-metil-1H-indazolo (2,8 g, 58%).

Passo 2: preparazione di 5-ciano-3-metil-1H-indazolo



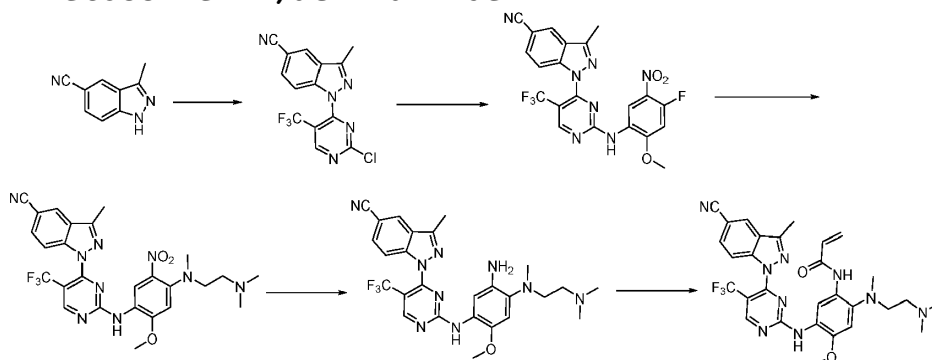
5-bromo-3-metil-1H-indazolo (500 mg, 2,38 mol), cianuro di zinco (418 mg, 3,57 mmol), Pd2(dba)₃ (194mg, 0,238mmol) e X-Phos (227 mg, 0,476 mol) è stato aggiunto in un tubo a microonde. Dopo aver spurgato con

azoto per rimuovere l'ossigeno, la miscela è stata riscaldata per 1 ora, e poi è stata sottoposta a cromatografia su colonna per ottenere 5-ciano-3-metil-1H-indazolo (430 mg, 98%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passi da 3 a 7: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-3-metil-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



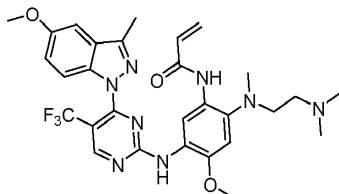
Fasi da 3 a 7: il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-3-metil-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.48-8.35 (m, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77-7.62 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.59-6.49 (m, 1H), 6.47-6.37 (m, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.61-3.50 (m,

2H), 3.32 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 594 [M+H]⁺.

Esempio 107: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-3-metil-1H-indazol-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

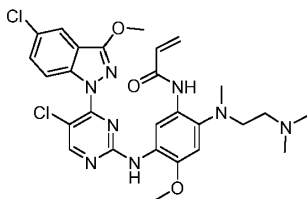


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-metossi-3-metil-1H-indazol-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

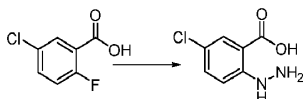
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.25-8.10 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.89-5.83 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.88 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.57 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 599 [M+H]⁺.

Esempio 108: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-cloro-3-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

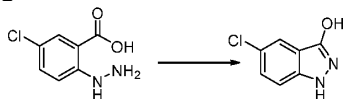


Passo 1: preparazione dell'acido 5-cloro-2-idrazinilbenzoico



L'acido 5-cloro-2-fluorobenzoico (5 g, 0,0287 mmol) e l'idrazina idrata (10 ml, 85%) sono stati riscaldati a 100 °C per una notte. La soluzione di reazione è stata concentrata, acidificata, filtrata ed essiccata per ottenere acido 5-cloro-2-idrazinilbenzoico (2,5 g, 50%).

Passo 2: preparazione del 5-cloro-1H-indazolo-3-olo

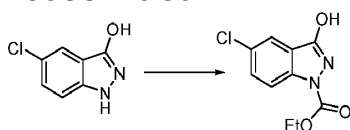


L'acido 5-cloro-2-idrazinilbenzoico (2,5 g), l'acido cloridrico concentrato (10 ml) e l'acqua (200 ml) sono stati riscaldati a 100 °C per 3 ore. Poi la miscela è stata concentrata a 100 mL, regolata a pH 7.0 con carbonato di sodio, filtrata ed essiccata per ottenere 5-cloro-1H-indazol-3-olo (1,7 g, 60 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (dt, $J = 8.9$, 5.1 Hz, 2H);

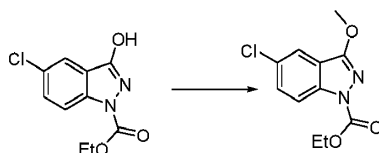
MS m/z (ESI): 169 [M+H] $^+$.

Passo 3: preparazione di etile 5-cloro-3-idrossi-1H-indazolo-1-carbossilato



Il 5-cloro-1H-indazolo-3-olo (1,7 g, 10,12 mmol) è stato sciolto in piridina (10 mL), e poi è stato aggiunto il cloroformiato di metile (1,31 g, 12,14 mmol). La miscela è stata riscaldata a 100 °C per 2 ore. Dopo che la reazione è stata completata, la miscela è stata raffreddata e sono stati aggiunti 150 mL di acqua. La soluzione di reazione è stata filtrata ed essiccata per ottenere etile 5-cloro-3-idrossi-1H-indazolo-1-carbossilato (2,2 g, 90%).

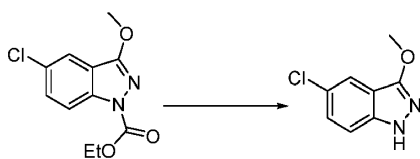
Passo 4: preparazione di etile 5-cloro-3-metossi-1H-indazolo-1-carbossilato



Il 5-cloro-3-idrossi-1H-indazolo-1-carbossilato di etile (2,2 g, 9,17 mmol) e il carbonato di cesio (3,6 g, 11,0 mmol) sono stati aggiunti all'acetone (20 mL). Poi è stato aggiunto iodometano (1,56 g, 11,0

mmol), e la miscela è stata riscaldata a 70 °C per 2 ore, ed è stata sottoposta a cromatografia su colonna per ottenere etile 5-cloro-3-metossi-1H-indazolo-1-carbossilato (0,8 g, 30%).

Passo 5: preparazione di 5-cloro-3-metossi-1H-indazolo

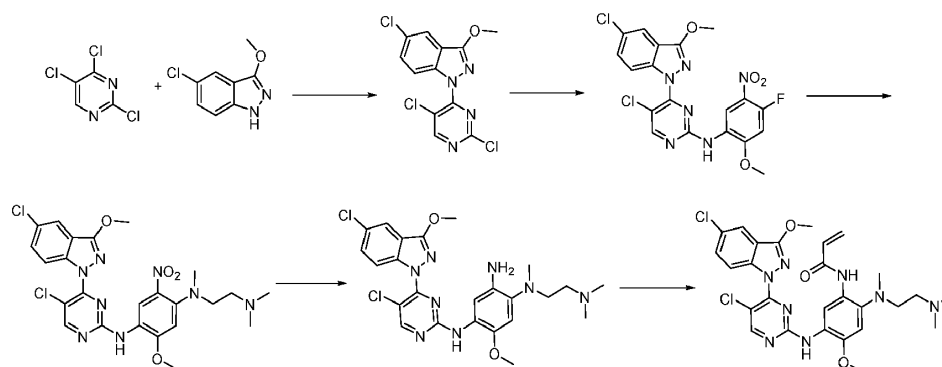


Il 5-cloro-3-metossi-1H-indazolo-1-carbossilato di etile (610 mg, 2,40 mmol), l'idrossido di sodio (3,6 mL, 1 N) e l'etanolo (20 mL) sono stati mescolati a temperatura ambiente per 2 ore. Il pH è stato regolato con acido cloridrico concentrato, e poi il prodotto è stato sottoposto a cromatografia su colonna per ottenere 5-cloro-3-metossi-1H-indazolo (360 mg, 60%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.14 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 27.3, 8.9$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passi da 6 a 10: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-cloro-3-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

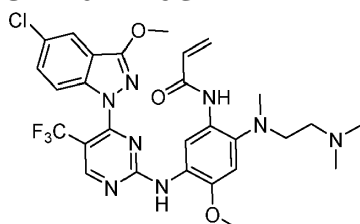


Passi da 6 a 10: il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-cloro-3-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.57-6.37 (m, 2H), 5.87 (dd, $J = 8.2, 3.5$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.73 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 109: preparazione di N-(5-((4-(5-cloro-3-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

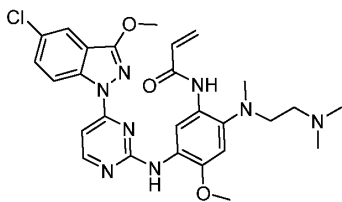


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-cloro-3-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammin o)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 108

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.38-8.16 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.48 (t, $J = 15.4$ Hz, 2H), 5.85 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.75 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 619 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 110: preparazione di N-(5-((4-(5-cloro-3-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



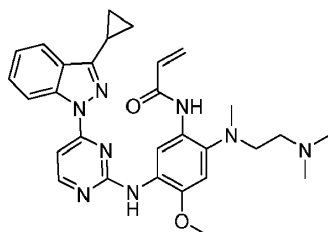
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-cloro-3-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(diamminoa mmmino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 108.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 16.9, 10.1$

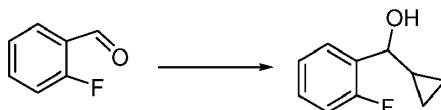
Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.81 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 551 [M+H]⁺.

Esempio 111: preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammi no)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



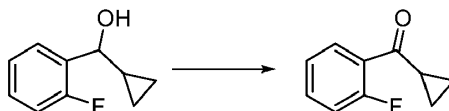
Passo 1: preparazione di ciclopropil(2-fluorofenil)metanolo



La 2-fluorobenzaldeide (1,0 g, 8 mmol) è stata sciolta in THF (20 mL), e la soluzione di reazione è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio. Spurgando tre volte con azoto, il bromuro di ciclopropilmagnesio (32 mL, 16 mmol) è stato aggiunto a goccia. Al completamento dell'aggiunta, la reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente gradualmente, effettuata per 16 h, raffreddata con 20 mL di soluzione acquosa di cloruro di ammonio saturo ed estratta con acetato

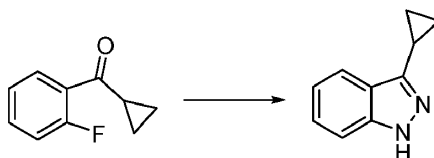
di etile (50 mL × 3). La fase organica è stata asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere ciclopropil(2-fluorofenil)metanolo (800 mg, 62%).

Passo 2: preparazione del ciclopropil(2-fluorofenil)metanone



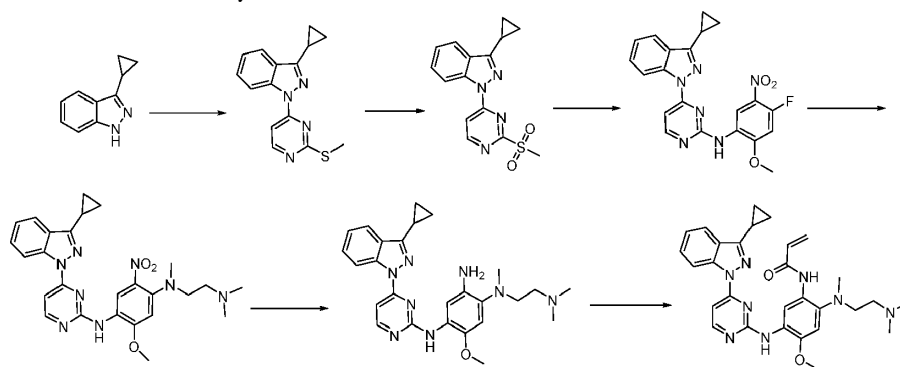
Il ciclopropil(2-fluorofenil)metanolo (800 mg, 4,8 mmol) è stato sciolto in diclorometano (20 mL), e poi è stato aggiunto l'ossidante Dess-Martin. La reazione è stata effettuata a temperatura ambiente per 5,5 h, e raffreddata con 20 mL di soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo e 20 mL di soluzione acquosa di solfito di sodio al 10%. Dopo aver agitato per 15 minuti, la soluzione è stata estratta con diclorometano (30 mL × 4). La fase organica è stata asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere ciclopropil(2-fluorofenil)metanone (430 mg, 54%).

Passo 3: preparazione di 3-ciclopropil-1H-indazolo



Il ciclopropil(2-fluorofenil)metanone (430 mg, 2,6 mmol) è stato sciolto in 10 mL di idrazina idrata. La reazione è stata effettuata a 120 °C per 1 h in microonde. La soluzione di reazione è stata concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 3-ciclopropil-1H-indazole (250 mg, 61%).

Passi da 4 a 9: preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-2H-indazol-2-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(diamminoamino) etil) (metil) ammino)-4-metossifenil)acrilammide



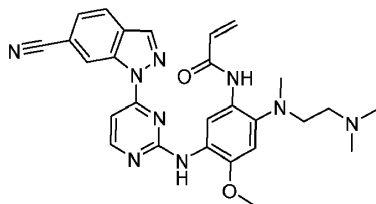
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-2H-indazol-2-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino) etil) (metil) ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 43.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H),

7.10 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 16.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 527,2 [M+H]⁺.

Esempio 112: preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile) (metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

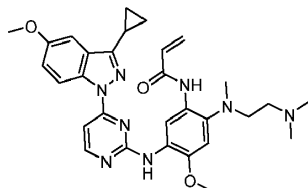


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(6-ciano-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 43.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 16.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.81 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 512,2 [M+H]⁺.

Esempio 113: preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

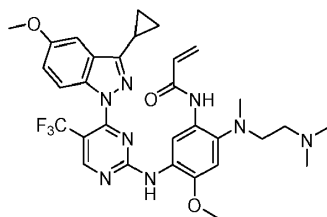


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 111.

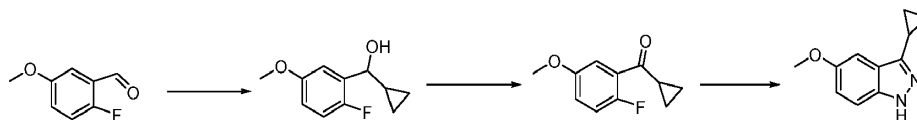
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (dd, *J* = 40.0, 6.7 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 6.64 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 557,3 [M+H]⁺.

Esempio 114: preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazol-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

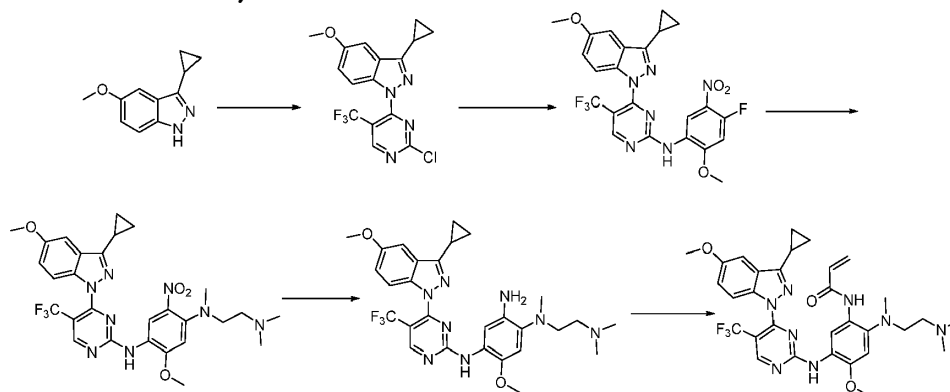


Fasi da 1 a 3: preparazione di 3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazolo



Il metodo di preparazione del 3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazole era simile all'esempio 111.

Passi da 4 a 8: preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

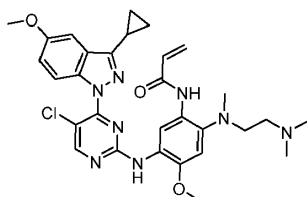


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 40.

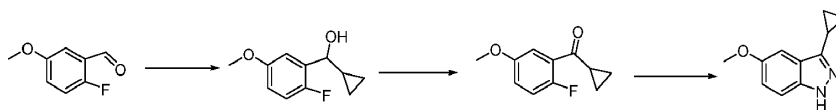
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.09–6.97 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.91–5.81 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.28 (ddd, $J = 13.2, 6.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.11 (dt, $J = 4.0, 2.8$ Hz, 4H);

MS m/z (ESI): 625,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 115: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

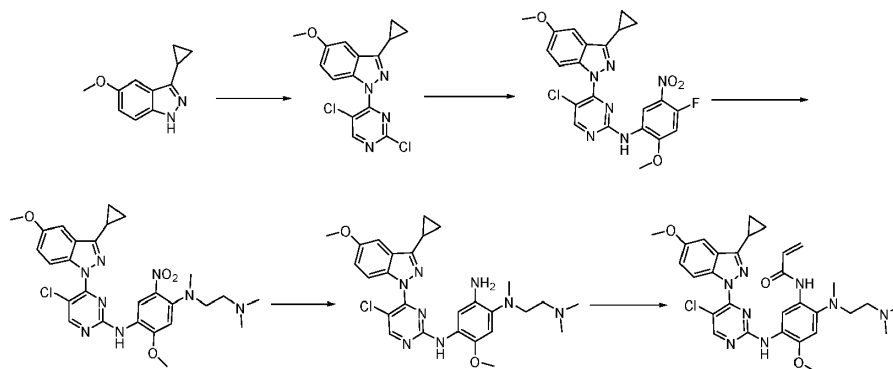


Fasi da 1 a 3: preparazione di 3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazolo



Il metodo di preparazione del 3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazole era simile all'esempio 111.

Passi da 4 a 8: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

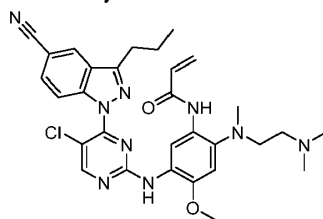


Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(3-ciclopropil-5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 40.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 5.8, 4.1$ Hz, 2H), 5.85 (dd, $J = 8.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.13 (dq, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 4H);

MS m/z (ESI): 591,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 116: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-3-propil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide



Passo 1: preparazione di 1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-olo



5-bromo-2-fluorobenzaldeide (5,0 g, 24,6 mmol) è stata sciolta in THF (30 mL) e la soluzione di reazione è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio. Spurgando tre volte con azoto, è stato aggiunto a goccia il bromuro di propilmagnesio (25 mL, 49,3 Mmol). Al completamento dell'aggiunta, la reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente gradualmente e portato avanti per 16 h, poi spento con 30 mL di soluzione acquosa di cloruro di ammonio saturo ed estratto con acetato di etile (50 mL × 4). La fase organica è stata asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-olo (2,2 g, 36%).

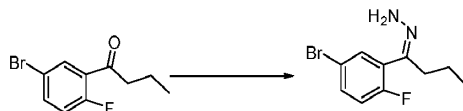
Passo 2: preparazione di 1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-one



1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ol (2,2 g, 8,9 mmol) è stato sciolto in 50 ml di diclorometano, ed è stato aggiunto l'ossidante PCC (3,8 g, 17,8 mmol). Dopo che la reazione è stata condotta per 16 ore a temperatura

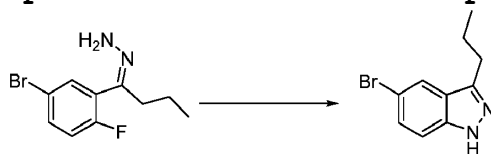
ambiente, la miscela di reazione è stata filtrata attraverso la celite. La fase organica è stata asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-one (1,5 g, 71%).

Passo 3: preparazione di (1-(5-bromo-2-fluorofenil)butilidene)idrazina



1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-one (1,0 g, 4,1 mmol) è stato sciolto in 20 mL di idrazina idrata, e la reazione è stata effettuata a 130 °C in microonde per 5 h. La soluzione di reazione è stata concentrata, e il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere (1-(5-bromo-2-fluorofenil)butilidene)idrazina (800 mg, 80%).

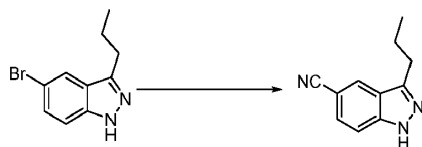
Passo 4: preparazione di 5-bromo-3-propil-1H-indazolo



(1-(5-bromo-2-fluorofenil)butilidene)idrazina (600 mg, 2,3 mmol) è stato sciolto in 10 mL di N-metilpirrolidone, e la reazione è stata effettuata a 150 °C in microonde per 1 h. 20 mL di acqua è stato

aggiunto, e la soluzione di reazione è stato estratto con acetato di etile (30 mL × 3). La fase organica è stata essiccata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 5-bromo-3-propil-1H-indazolo (380 mg, 69%).

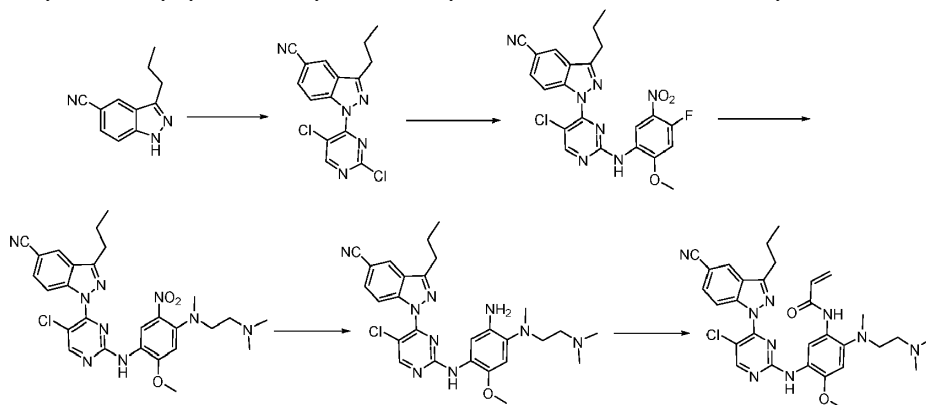
Passo 5: preparazione del 3-propil-1H-indazolo-5-carbonitrile



5-bromo-3-propil-1H-indazolo (380 mg, 1,6 mmol), cianuro di zinco (223 mg, 1,9 mmol), tris(dibenzilideneacetone)dipalladio (140 mg, 0,16 mmol) e 2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenile (150 mg, 0,32 mmol) sono stati dissolti in N,N-dimetilformammide (10 mL). La reazione è stata effettuata a 150 °C in microonde per 1 h, e poi sono stati aggiunti 20 mL di soluzione acquosa di cloruro di sodio saturo. La soluzione di reazione è stata estratta con acetato di etile (30 mL × 3). La fase organica è stata asciugata su solfato di sodio anidro e concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 3-propil-1H-indazolo-5-carbonitrile (380 mg, 69%).

tografia su colonna per ottenere 3-propil-1H-indazolo-5-carbonitrile (110 mg, 38%).

Passi da 6 a 10: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-3-propil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide

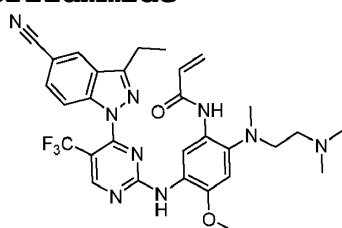


Passi da 6 a 10: il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-3-propil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile a Esempio 40.

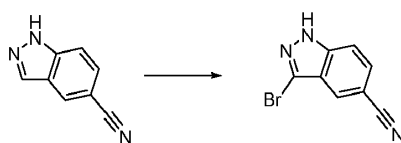
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.51 (dd, $J = 16.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 17.0, 9.9$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 1.91 (dd, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 588,3 [M+H]⁺.

Esempio 117: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-3-etil-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammin
o)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-
metossifenile)acrilammide



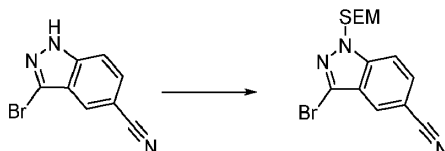
Passo 1: preparazione del 3-bromo-1H-indazolo-5-
carbonitrile



1H-indazolo-5-carbonitrile (544 mg, 3,8 mmol), NBS (812 mg, 4,6 mmol) e DMF (10 mL) sono stati aggiunti in un pallone a fondo tondo da 100 mL. Sotto la protezione di N₂, la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato sciolto in 100 mL di DCM, lavato con 50 mL di soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo, acqua e salamoia satura rispettivamente. La fase organica è stata essiccata su solfato di sodio anidro e filtrata. Il filtrato risultante è stato concentrato

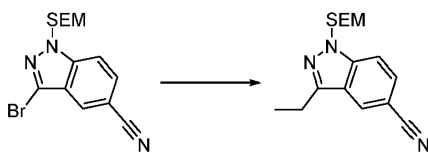
per ottenere 3-bromo-1H-indazolo-5-carbonitrile (750 mg, 89%).

Passo 2: preparazione di 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metile)-1H-indazolo-5-carbonitrile



3-bromo-1H-indazolo-5-carbonitrile (710 mg, 3,2 mmol) e THF (15 mL) sono stati aggiunti in un pallone a fondo tondo da 100 mL, e SEM-C1 (640 mg, 3,8 mmol) è stato aggiunto a goccia in un bagno di acqua ghiacciata. La reazione è stata effettuata a 0 °C per 2 ore, e poi spenta con una soluzione acquosa di cloruro di ammonio saturo (1 mL). La soluzione di reazione è stata concentrata per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna (60% DCM / PE) per ottenere 3-bromo-1-((2-(triamminosilil)etossi)ammino)-1H-indazolo-5-carbonitrile (680 mg, 61%).

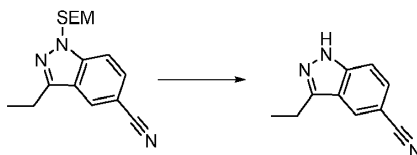
Passo 3: preparazione di 3-etil-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metile)-1H-indazolo-5-carbonitrile



3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metile)-1H-indazolo-5-carbonitrile (669 mg, 1,9 mmol), acido etilboronico (281 mg, 3,8 mmol), K_3PO_4 (1,2 g, 5,7 mmol) e PCy_3 (213 mg, 0,4 mmol) sono stati aggiunti in un pallone a fondo rotondo da 100 mL. Dopo aver spurgato tre volte con azoto, è stato aggiunto $Pd(OAc)_2$ (85 mg, 0.2 mmol), e la reazione è stata effettuata a 100 °C per 2 h. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata diluita con 100 mL di acetato di etile e lavata con acqua (50 mL \times 2). La fase organica è stata concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 3-etil-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metile)-1H-indazolo-5-carbonitrile (605 mg, 100%).

MS m/z (ESI): 302,2 $[M+H]^+$.

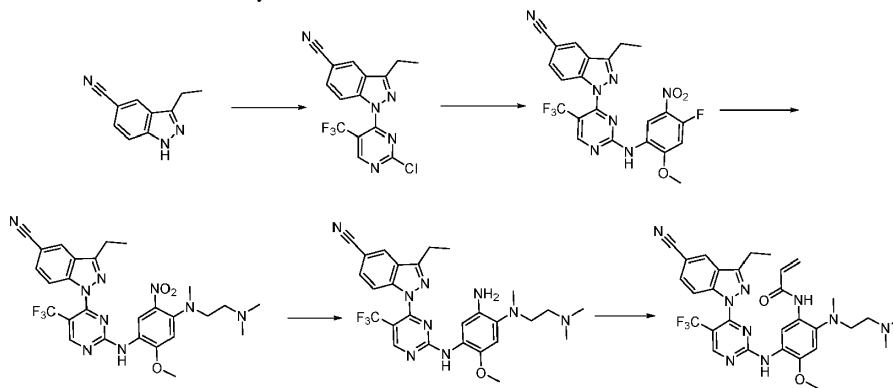
Passo 4: preparazione di 3-etil-1H-indazolo-5-carbonitrile



3-etil-1-((2-(trimetilsilil)etossi)metile)-1H-indazolo-5-carbonitrile (603 mg, 1,9 mmol), 1M di TBAF / THF (30 mL), ed etilendiammina (240 mg) sono stati aggiunti in un 100 mL di pallone a fondo tondo,

e la reazione è stata effettuata a 70 °C per 2 ore. La soluzione di reazione è stata concentrata per ottenere un prodotto grezzo. Sono stati aggiunti 100 mL di acetato di etile e la soluzione di reazione è stata lavata con acqua (50 mL × 2). La fase organica è stata concentrata, e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna a fase inversa (25% acetonitrile / acqua) per ottenere 3-etil-1H-indazolo-5-carbonitrile (170 mg, 50%).

Fasi da 5 a 8: preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-3-etil-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammin **o)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide**

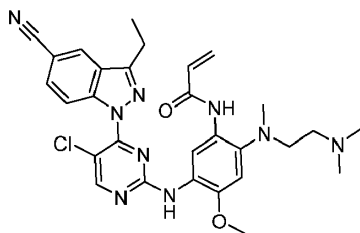


Fasi da 5 a 8: il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5-ciano-3-etil-1H-indazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 106.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.56-6.44 (m, 2H), 5.93-5.87 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 608,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 118: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(5-ciano-3-etil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil) (metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

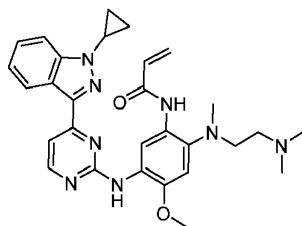


Il metodo di preparazione di N-(5-((5-chloro-4-(5-ciano-3-etil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(di metilammino)etil) (metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 117.

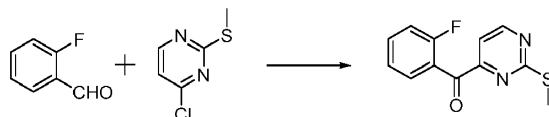
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.34 (qd, $J = 16.9, 5.7$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J = 9.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.18 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.95 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 574,3 [M+H]⁺.

**Esempio 119: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammi
no)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide**



Passo 1: preparazione del (2-fluorofenil)(2-(metiltio)pirimidin-4-il)metanone

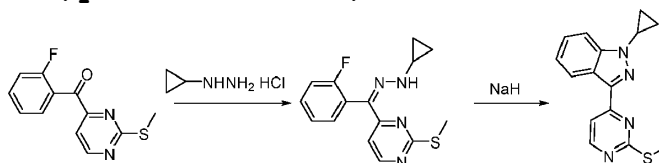


4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (5,00 g, 31,1 mmol), 2-fluorobenzaldeide (4,64 g, 37,4 mmol) e [I] (2,09 g, 9,33 mmol) sono stati sciolti in 1,4-diossano (70 mL), e poi NaH (1,74 g, 60%, 43,6 mmol) è stato aggiunto in lotti. Poi la miscela è stata agitata a 100 °C per 1 ora. Dopo il raffreddamento, la soluzione di reazione è stata diluita con EtOAc. La fase organica è stata lavata con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere il composto del titolo (2-fluorofenil)(2-(metiltio)pirimidin-4-il)metanone (4,3 g, 56%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 2.38 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 249,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

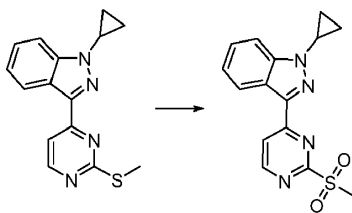
Passo 2: preparazione di 1-ciclopropil-3-(2-(amminotio)pirimidin-4-il)-1H-indazolo



(2-fluorofenil) (2-(metiltio)pirimidin-4-il)metanone (1,3 g, 5,24 mmol) e ciclopropilidrazina cloridrato (800 mg, 7,33 mmol) sono stati mescolati in etanolo. La miscela è stata riscaldata a riflusso per 2 ore, raffreddata e concentrata. Il prodotto grezzo risultante è stato sciolto in 50 mL di DMF, e l'idruro di sodio (500 mg, 12,5 mmol) è stato aggiunto in lotti, e poi la soluzione di reazione è stata agitata a 80 °C per 2 ore. Dopo il raffreddamento, è stata aggiunta acqua, poi è stato precipitato un solido. Il solido è stato purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere il composto del titolo 1-ciclopropil-3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (140 mg, resa di due fasi: 10%).

MS m/z (ESI): 283,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

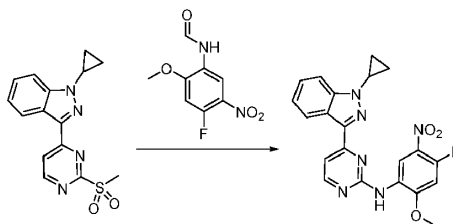
Passo 3: preparazione di 1-ciclopropil-3-(2-(amminosulfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo



mCPBA (231 mg, 70%, 1,00 mmol) è stato aggiunto in un lotto a una soluzione di 1-ciclopropil-3-(2-(amminothio)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (135 mg, 0,478 mmol) in diclorometano (3 mL) in un bagno di acqua ghiacciata. La reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente lentamente e mescolata per 2 ore. La soluzione di reazione è stata lavata due volte con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo, lavata una volta con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, e concentrata per ottenere il composto del titolo 1-ciclopropil-3-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (185 mg, 100%).

MS m/z (ESI): 315,1 [M+H]⁺.

Passo 4: preparazione di 4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina



Una soluzione acquosa di acido formico (0,5 mL, 85%) è stata aggiunta a una soluzione di 4-fluoro-2-

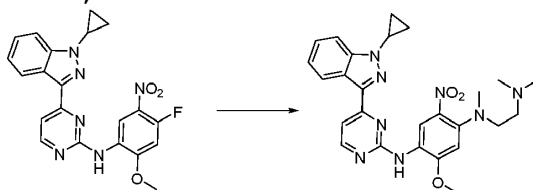
metossi-5-nitroanilina (1,0 g, 5,4 mmol) in toluene (5 mL), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per una notte. La soluzione di reazione è stata concentrata per evaporazione rotazionale e utilizzata direttamente nella reazione successiva.

Il suddetto prodotto grezzo (180 mg, 0,840 mmol) è stato sciolto in 2 mL di DMF, e NaH (41 mg, 1,68 mmol) è stato aggiunto in un bagno di acqua e ghiaccio. La miscela è stata mescolata a questa temperatura per 30 minuti. Poi è stata aggiunta una soluzione di 1-ciclopropil-3-(2-(amminosulfonil)pirimidin-4-il)-1H-indazolo (184 mg, 0.588 mmol) in DMF (2 mL), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente durante la notte. La soluzione di reazione è stata agitata per altri 30 minuti dopo 0.5 mL di acqua è stata aggiunta. Poi sono stati aggiunti 10 mL di acqua e la soluzione di reazione è stata filtrata. Il solido risultante è stato purificato mediante cromatografia su colonna per ottenere 4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)pirimidin-2-ammina (200 mg, 81%).

MS m/z (ESI): 421,1 [M+H]⁺.

Passo 5: preparazione di N1-(4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-

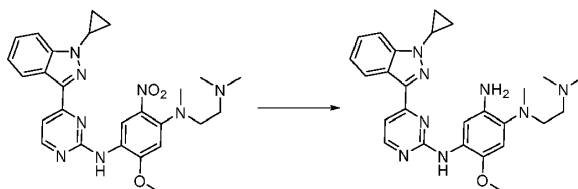
(dimetilammino)etil) -2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina



4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)-N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenil)pirimidi n-2-ammina (200 mg, 0.48 mmol), triamminoetilenediammina (58.0 mg, 0.57 mmol) e DIPEA (0.24 mL, 1.43 mmol) sono stati dissolti in 2 mL di DMA, e la miscela è stata mescolata a 90 °C per 2 ore. Dopo il raffreddamento, la soluzione di reazione è stata diluita con EtOAc, lavata più volte con salamoia satura, asciugata su solfato di sodio anidro, concentrata e purificata mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il composto del titolo N1-(4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (40 mg, 17%).

MS m/z (ESI): 503,2 [M+H]⁺.

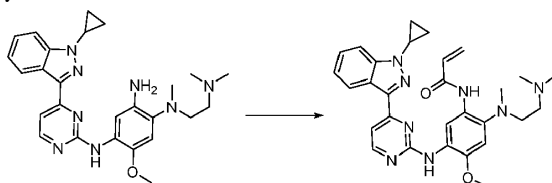
Passo 6: preparazione di N4-(4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-amminobenzene-1,2,4-triammina



N1-(4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (40 mg, 0.080 mmol), polvere di ferro ridotto (44 mg, 0.80 mmol), e cloruro di ammonio (3,4 mg, 0,064 mmol) sono stati mescolati in una miscela di 6 mL di etanolo e 2 mL di acqua, e la miscela è stata agitata a 70 °C durante la notte. Dopo il raffreddamento, la soluzione di reazione è stata filtrata attraverso la celite, concentrata e purificata mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il composto del titolo N4-(4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N1-aminobenzene-1,2,4-triamine (19 mg, 50%).

MS m/z (ESI): 473,3 [M+H]⁺.

Passo 7: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



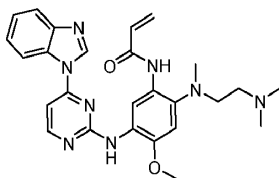
In un bagno di acetone in ghiaccio secco, TEA (0,15 mL, 1,1 mmol) e una soluzione di cloruro di acrilico (0,045 mL, 0,56 mmol) in THF (0.5 mL) sono stati aggiunti goccia a goccia successivamente ad una soluzione di N4-(4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)-N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metilbenzene-1,2,4-triammina (19 mg, 0,040 mmol) in THF (2 mL). Poi la miscela è stata agitata a questa temperatura per 5 minuti, e la reazione è stata raffreddata con 1 mL di metanolo. Dopo che il solvente è stato concentrato, il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere il composto titolo N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino) etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide (10 mg, 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.1 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.40 (m, 8H), 0.88 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 527,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 120: preparazione di N-(5-((4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-

(dimetilammino)etil) (metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide

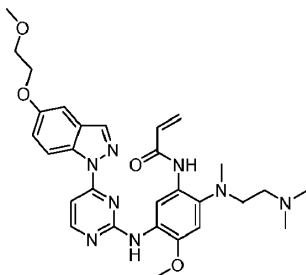


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil) (metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.32 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.71 (dd, $J = 6.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 6.1, 3.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.52 (dd, $J = 16.9, 10.0$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.9, 1.7$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.67 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 487,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 121: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile) (metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-(2-metossietossi)-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

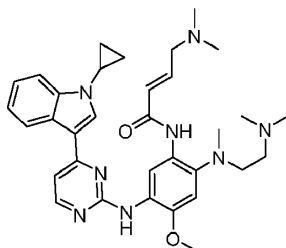


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(5-(2-metossietossi)-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 105.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.70-6.53 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.81 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 122: preparazione di (E)-N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)-4-(dimetilammino)but-2-enammide

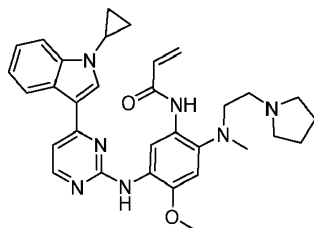


Il metodo di preparazione di (E)-N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)-4-(dimetilammino)but-2-enammide era simile a Esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (ddd, $J = 10.8, 7.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.31 (d, $J = 23.0$ Hz, 12H), 1.16 (m, 2H), 1.01 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 583,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 123: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossi-2-(metil (2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide



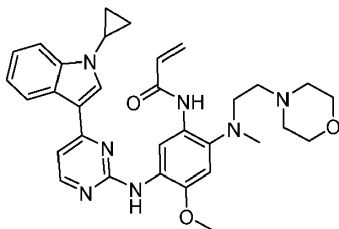
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossi-2-(metil (2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.68-7.45 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37 (dd, J

= 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47-3.16 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 4H), 1.92 (s, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 552,7 [M+H]⁺.

Esempio 124: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossi-2-(metil (2-morfolinoetil)ammino)fenil)acrilammide

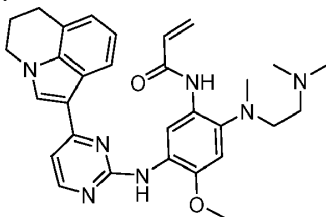


Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossi-2-(ammino(2-morfolinoetil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.65-7.42 (m, 2H), 7.34-7.13 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.77-5.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.50-3.20 (m, 1H), 3.02-2.79 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.32 (d, $J = 37.1$ Hz, 6H), 1.20-1.08 (m, 2H), 1.08-0.95 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 568,6 [M+H]⁺.

Esempio comparativo 125: preparazione di N-(5-((4-(5,6-diidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossifenile)acrilammide



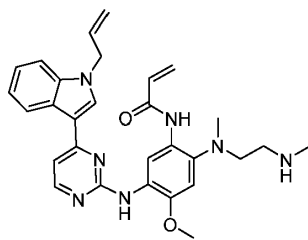
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(5,6-diidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]chinolin-1-il)pirimidin-2-

il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 22.

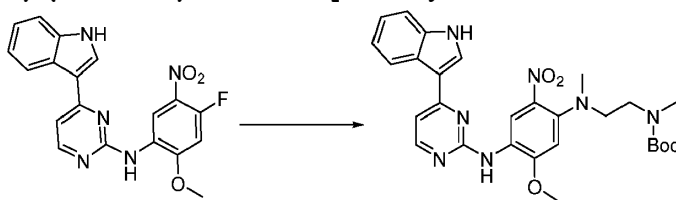
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (s, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.25 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 526,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 126: preparazione di N-(5-((4-(1-allyl-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossi-2-(ammino(2-(metilammino)etil)ammino)fenil)acrilammide

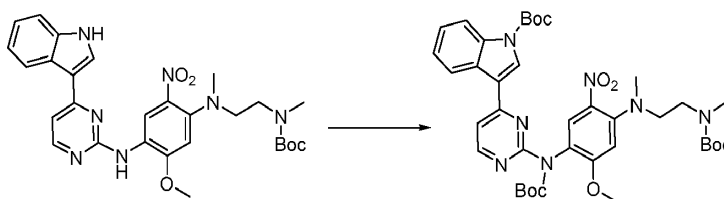


Passo 1: preparazione del tert-butile {2-[(4-{[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]ammino}-5-metossi-2-nitrofenile) (metile) ammino]etil}amminocarbammato



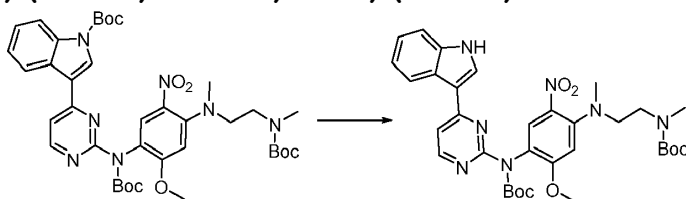
N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-ammina (1,3 g, 3,43 mmol), DIPEA (2,2 gl, 7,14 mmol) e tert-butil metil(2-(metilammino)etil)carbammato (0,77 g, 4,12 mmol) sono stati dissolti in DMA (15 mL). Dopo aver riscaldato a 100 °C per una notte, la soluzione di reazione è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere tert-butil {2-[(4-{[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]ammino}-5-metossi-2-nitrofenil) (metil)ammino]etil}amminocarbammato (1,9 g, 80%).

Passo 2: preparazione del tert-butile 3-(2-((tert-butossicarbonile) (4-((2-((tert-butossicarbonile) (metile) ammino) etile) (metil) ammino)-2-metossi-5-nitrofenile) ammino)pirimidin-4-il)-1H-indolo-1-carbossile ato



Terz-butil {2-[(4-{[4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il]ammino}-5-metossi-2-nitrofenil) (metil) ammino]etil}metilcarbammato (1.9 g, 3.34 mol), Boc₂O (1.87 g, 8.58 mmol) e DMAP (84 mg, 0.69 mmol) sono stati aggiunti a tetraidrofurano (30 mL). La soluzione di reazione è stata agitata a 50 °C per una notte, e concentrata per ottenere 2,0 g di un solido giallo che è stato utilizzato direttamente nella reazione successiva.

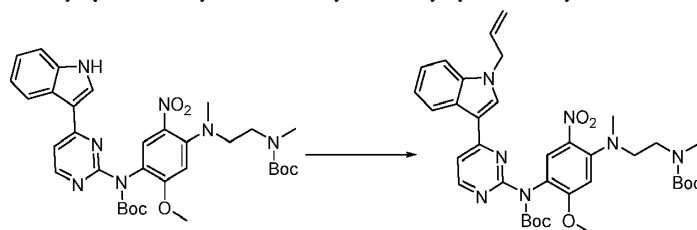
Passo 3: preparazione del terz-butile (2-((4-((4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) (terz-butossicarbonil) ammino) -5-metossi-2-nitrofenile) (metil) ammino)etil) (metil) carbammato



Terz-butil 3-(2-((terz-butossicarbonil) (4-((2-((terz-butossicarbonil) (metil) ammino)etil) (metil) ammino)-2-metossi-5-nitrofenil) ammino)pirimidin-4-il)-1H-indolo-1-carbossilato (2,0 g, 2,678 mmol) è stato dissolto in metanolo (20 mL). Poi è stato aggiunto metossido di sodio (29 mg, 0,535 mmol). Dopo che la miscela è stata riscaldata fino a 50 °C per circa 2

ore, la reazione è stata raffreddata con acqua. La soluzione di reazione è stata concentrata, estratta con diclorometano, concentrata ed essiccata per ottenere terz-butile (2-((4-((4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) (terz-butossicarbonil) ammino)-5-metossi-2-nitrofenil) (metil) ammino)etil) (metil) carbammato (2,3 g, 90%)

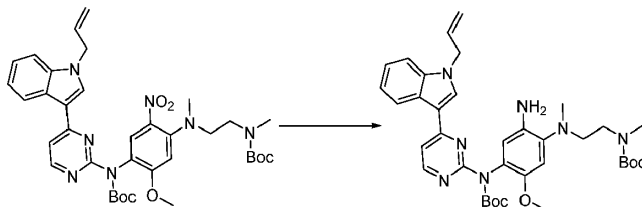
Passo 4: preparazione del terz-butil 2-((4-((4-(1-allil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) (terz-butossicarbonil) ammino)-5-metossi-2-nitrofenil) (metil) ammino)etil) (metil) carbammato



Il terz-butile (2-((4-((4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) (terz-butossicarbonil) ammino)-5-metossi-2-nitrofenil) (metil) ammino)etil) (metil) carbammato (200 mg, 0.309 mmol) e NaH (11 mg, 0.46 mmol) sono stati aggiunti a THF (10 mL). Poi è stato aggiunto il bromuro di vinile (55 mg, 0,46 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione è stata raffreddata con acqua. La soluzione di reazione è stata estratta con diclorometano, concentrata ed essiccata per ottenere 200 mg di terz-butil 2-((4-((4-(1-allil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) (terz-

butossicarbonil) ammino)-5-metossi -2-nitrofenil) (metil) ammino) etil) (metil) carbammato come un solido giallo utilizzato direttamente nel passaggio successivo.

Passo 5: preparazione del terz-butile (2-((4-((4-(1-allil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) (terz-butossicarbonil) ammino)-2-ammino-5-metossifenile) (metil) ammino) etil) (metil) carbammato



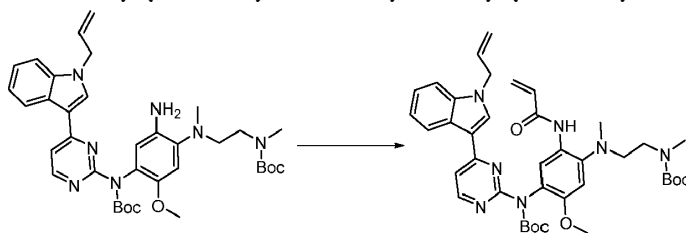
La materia prima preparata nella fase precedente (2,4 g, 3,45 mmol), la polvere di ferro (2 g, 34,5 mmol) e il cloruro di ammonio (3,7 g, 70 mmol) sono stati aggiunti in una miscela di etanolo (60 mL) e acqua (20 mL). Dopo aver riscaldato a 60 °C per una notte, la soluzione di reazione è stata filtrata, concentrata, estratta con diclorometano e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere terz-butile (2-((4-((4-(1-allil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) (terz-butossicarbonil) ammino)-2-ammino-5-metossifenile) (metil) ammino) etil) (metil) carbammato (1 g, 50%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*

= 9.3, 6.9 Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.09-5.97 (m, 1H), 5.19 (dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 2.66 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 1.41 (s, 18H);

MS m/z (ESI): 658 [M+H]⁺.

Passo 6: preparazione del terz-butile (2-((2-acrilammido-4-((4-(1-allyl-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) (terz-butossicarbonil) ammino)-5-metossifenile) (metil) ammino) etil) (metil) carbammato



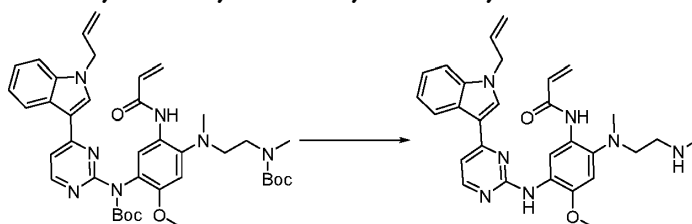
La materia prima preparata nel passaggio precedente (1 g, 1,52 mmol) e DIPEA (0,56 g, 4,56 mmol) sono stati sciolti in tetraidrofurano (100 mL). Il sistema di reazione è stato raffreddato a -10 °C, e 2,3 mL di una soluzione di cloruro di acrilico in tetraidrofurano (1 M) è stato aggiunto a goccia nel pallone. La reazione è stata agitata per 30 minuti e raffreddata con 1 mL di metanolo. La soluzione di reazione è stata concentrata, estratta con diclorometano, e purificata mediante cromatografia su colonna per ottenere

terz-butile (2-((2-acrilammido-4-((4-(1-allil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)(terz-butossicarbonil)ammino)-5-metossifenile)(metile)ammino)etile)(metile)carbammato (0,9 g, 90%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73-8.39 (m, 3H), 7.91 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.00 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.26 (dd, $J = 10.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.00 (d, $J = 25.1$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.47 (s, 9H);

MS m/z (ESI): 712 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Passo 7: preparazione di N-(5-((4-(1-allil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossi-2-(metile(2-(met ilammino)etile)ammino)fenile)acrilammide



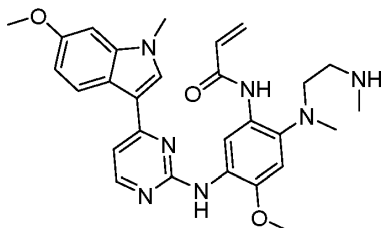
La materia prima preparata nella fase precedente (0,9 g) è stata sciolta in una soluzione di diclorometano (50 mL) contenente il 20% di acido trifluoroacetico in volume, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 6 ore. Dopo che la TLC ha mostrato il

completamento della reazione, il pH è stato regolato ad alcalino con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, poi la soluzione di reazione è stata estratta con diclorometano e concentrata per ottenere N-(5-((4-(1-allyl-1H-indol-3-yl)pirimidin-2-yl)ammino)-4-metossi-2-(metil(2-(metilammino)etil)ammino)fenil)acrilammide (535 mg, 83%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 2H), 8.99-8.92 (m, 1H), 8.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.67-6.57 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.12-5.98 (m, 1H), 5.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.23-5.13 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 127: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-yl)pirimidin-2-yl)ammino)-2-(metil(2-(metilammino)etil)ammino)fenil)acrilammide



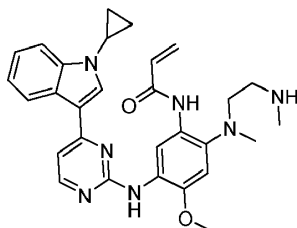
Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-metossi-1-metil-1H-indol-3-yl)pirimidin-2-yl)ammino)-

2-(metilammino)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 126.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.92-3.70 (m, 9H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 516,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 128: preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossi-2-(metil(2-(metilammino)etil)ammino)fenil)acrilammide



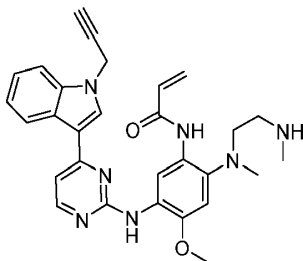
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-ciclopropil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-4-metossi-2-(metil(2-(metilammino)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 126.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.61-7.40 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 15.9, 9.9$ Hz,

1H), 6.45 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39-3.15 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H);

MS m/z (ESI): 512,6 [M+H]⁺.

Esempio 129: preparazione di N-(4-metossi-2-(metil(2-(metilammino)etil)ammino)-5-((4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

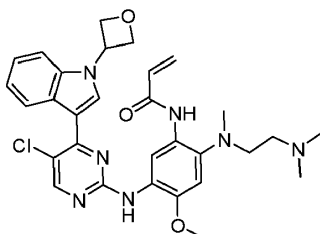


Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-2-(metile(2-(metilammino)etile)ammino)-5-((4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-in dol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)fenile)acrilammide era simile all'esempio 126.

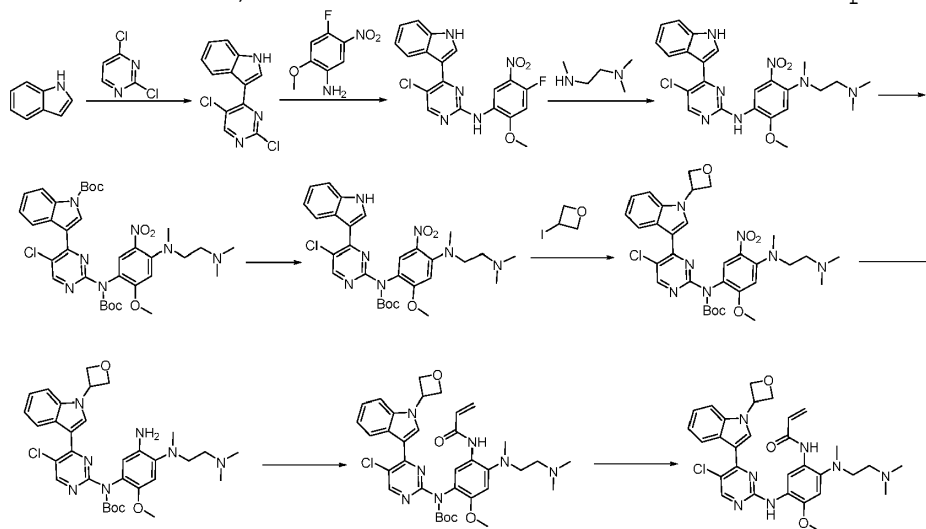
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90-9.83 (m, 1H), 9.81-9.73 (m, 1H), 9.25-9.12 (m, 1H), 8.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.62-6.44 (m, 2H), 5.81-5.63 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 1H);

MS m/z (ESI): 510 [M+H]⁺.

Esempio 130: preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide



Il metodo di preparazione di N-(5-((5-cloro-4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)ammino)-4-metossifenil)acrilammide era simile all'esempio 126.

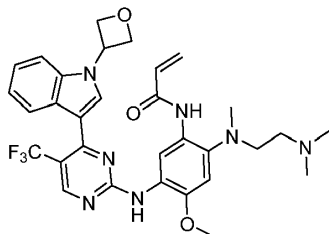


¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.69-5.59 (m, 2H), 5.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H),

4.99-4.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.27 (s, 6H);

MS m/z (ESI): 576,3 [M+H]⁺.

Esempio 131: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide

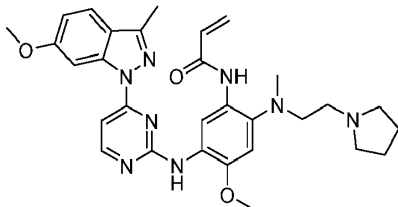


Il metodo di preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-(1-(ossetan-3-il)-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 130.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37-6.27 (m, 2H), 5.76-5.64 (m, 2H), 5.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.95-4.86 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.39 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.59 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 610,3 [M+H]⁺.

Esempio 132: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-metossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide

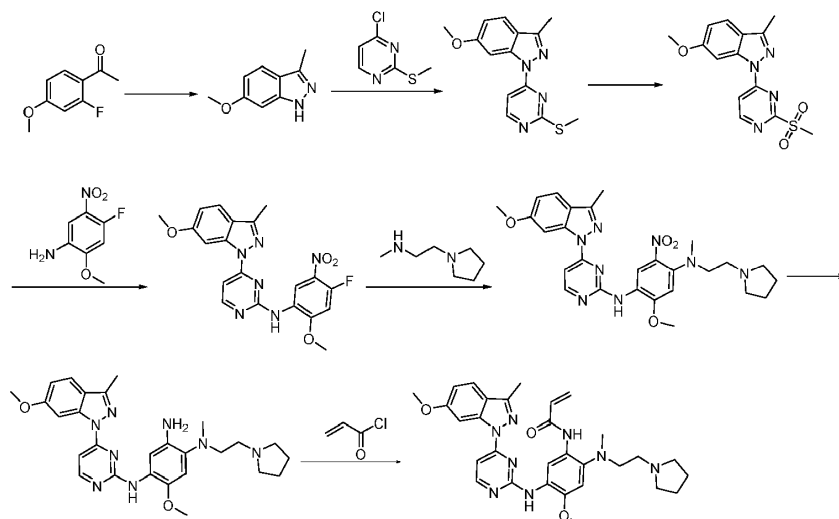


Passo 1: preparazione di N-metil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ammina



Il cloridrato di 1-(2-cloroetil) pirrolidina (25 g, 0,147 mmol) in soluzione acquosa (50 mL) è stato aggiunto lentamente e a goccia a una soluzione acquosa di metilammina (114 mL). Al completamento dell'aggiunta, la miscela è stata agitata per 30 minuti, seguita dall'aggiunta di idrossido di sodio (46,25 g, 1,15 mmol). È apparso un surnatante giallo. La soluzione di reazione è stata estratta con metil t-butil etere, concentrata a temperatura ambiente, ed essiccata nel vuoto per ottenere N-metil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ammina (17 g, 90%).

Passi da 2 a 7: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-metossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide

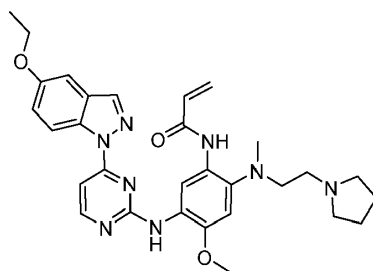


Passi da 2 a 7: il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-metossi-3-metil-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 54.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 2H), 6.62 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 16.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H);

MS m/z (ESI): 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 133: preparazione di N4-(4-(5-etossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-5-metossi-N1-metil-N1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzene-1,2,4-triammina

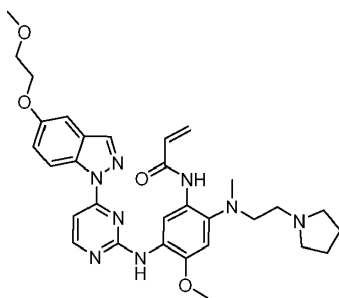


Il metodo di preparazione di N4-(4-(5-etossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)-5-metossi-N1-metil-N1-(2-(pirroli din-1-il)etil)benzene-1,2,4-triammina era simile all'esempio 105.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.63-6.53 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.21 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 134: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(5-(2-metossietossi)-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide

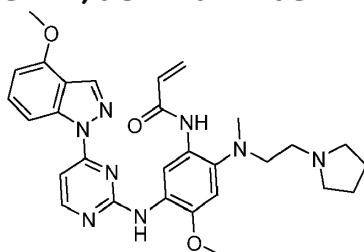


Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(5-(2-metossietossi)-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 105.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.58 (dd, $J = 16.8, 10.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.19 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 135: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(4-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide

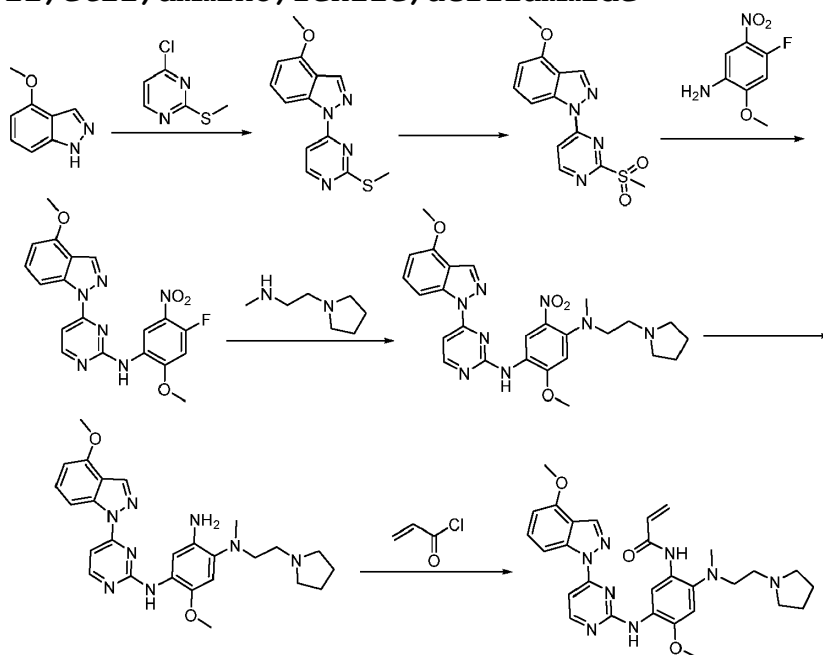


Passo 1: preparazione di N-metil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ammina



Il metodo di preparazione della **N-metil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ammina** è stato simile all'esempio 132.

Passi da 2 a 7: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(4-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metile(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenile)acrilammide

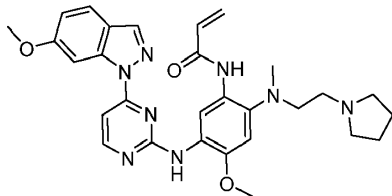


Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(4-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metile(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenile)acrilammide era simile all'esempio 43.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.64 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 4H);

MS m/z (ESI): 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 136: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-(metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metile(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenile)acrilammide



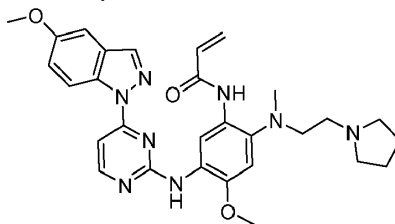
Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 135.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m,

2H), 6.47 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.06 (s, 4H);

MS m/z (ESI): 543,3 $[M+H]^+$.

Esempio 137: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metile(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenile)acrilammide



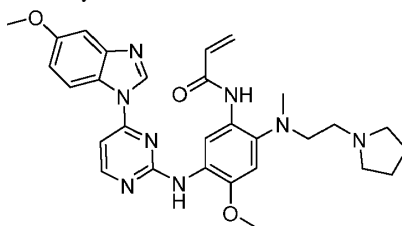
Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-indazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 135.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 16.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H),

3.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H);

MS m/z (ESI): 543,3 [M+H]⁺.

Esempio 138: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide

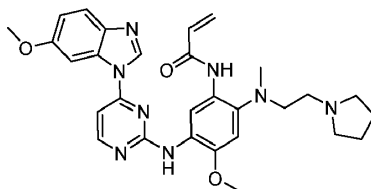


Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(5-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.49 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.59 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 16.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.18 (s, 4H);

MS m/z (ESI): 543,3 [M+H]⁺.

Esempio 139: preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metile(2-(pirrolidin-1-il)etile)ammino)fenile)acrilammide



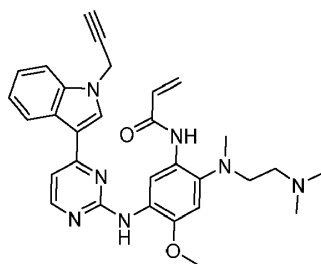
Il metodo di preparazione di N-(4-metossi-5-((4-(6-metossi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ammino)-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)ammino)fenil)acrilammide era simile all'esempio 59.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.44 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.16 (d, J = 2.9 Hz, 4H);

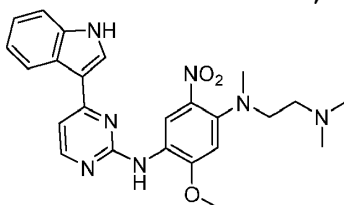
MS m/z (ESI): 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 140: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)ammino)-4-metossi-5-((4-

(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il) ammino) fenil) acrilammide

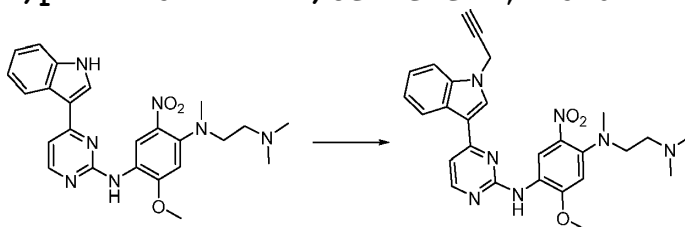


Passo 1: preparazione di N1-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etile)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina



Il metodo di preparazione di N1-(4-(1H-Indol-3-il)pirimidin-2-il)-N4-(2-(dimetilammino)etile)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina era simile all'esempio 102.

Passo 2: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-2-nitro-N4-(4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,4-diammina



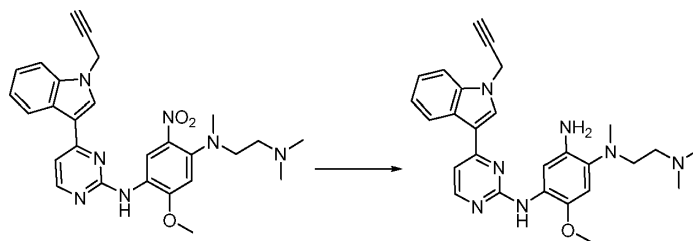
N1-(4-(1H-indol-3-yl)pirimidin-2-yl)-N4-(2-(dimetilammino)etil)-2-metossi-N4-metil-5-nitrobenzene-1,4-diammina (0,51 g, 1,1 mmol) è stato dissolto in DMF anidro (20 mL), seguito da additiona

di NaH (47 mg, 1,16 mmol) a temperatura ambiente sotto agitazione. Dopo aver agitato per 30 minuti, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0 °C, e il bromuro di propargile (137 mg, 1,16 mmol) è stato aggiunto a 0 °C. La soluzione di reazione è stata agitata per 20 minuti. Dopo che la LC-MS ha determinato la formazione del prodotto, la reazione è stata spenta con cloruro di ammonio acquoso saturo. Il prodotto è stato purificato mediante cromatografia su colonna inversa (eluente: 0.1% TFA soluzione acquosa ~ acetonitrile) per ottenere il sale TFA di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-2-nitro-N4-(4-(1-(prop-2-in-1-yl)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,4-diammina (0,25 g, 28%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,98 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 500,2 [M+H]⁺.

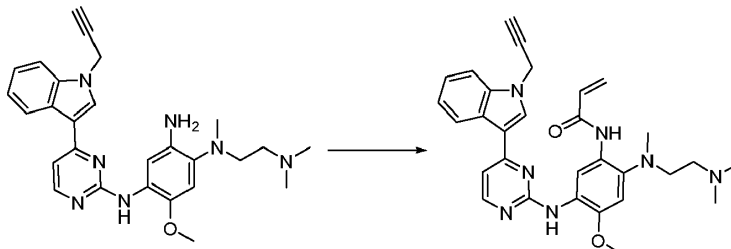
Passo 3: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N 4-(4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina



Il sale TFA di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5 - metossi-N1-metil-2-nitro-N4-(4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,4-diammina (0,25 g, 0,30 mmol), polvere di ferro ridotto (112 mg, 2,0 mmol) e cloruro di ammonio (0,015 g, 0,3 mmol) sono stati aggiunti una miscela di etanolo (8 mL) e acqua (2 mL). La reazione è stata agitata in atmosfera di azoto a 75 °C per una notte. Dopo che la soluzione di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente il giorno successivo, è stato aggiunto etanolo (60 mL). La soluzione di reazione è stata filtrata attraverso celite e lavata con etanolo (10 mL). Il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta ed è stato aggiunto DCM (60 mL). Lo strato di DCM è stato lavato con salamoia satura (30 mL), asciugato su solfato di sodio anidro e concentrato per ottenere N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triamine (130 mg, 90%) che è stato utilizzato direttamente nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

MS m/z (ESI): 470,2 [M+H]⁺.

Passo 4: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)amino)-4-metossi-5-((4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilammide

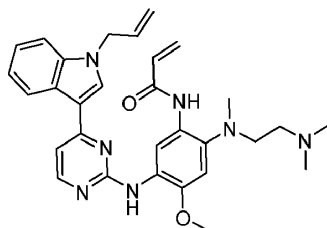


N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N1-metil-N4-(4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)benzene-1,2,4-triammina (130 mg, 0,28 mmol) e trietilammina (170 mg, 1,7 mmol) sono stati dissolti in THF (20 mL). La soluzione è stata raffreddata a -78 °C. Una soluzione di cloruro di acrilico (75 mg, 0,84 mmol) in THF (4 mL) è stata aggiunta a goccia alla miscela di reazione. La reazione è stata svolta per 5 minuti a questa temperatura, e placata con metanolo (1 mL). Dopo l'aggiunta di TFA (200 mg), la soluzione di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta e purificata mediante cromatografia su colonna inversa (eluente: 0,1% TFA soluzione acquosa ~ acetonitrile) per ottenere il sale TFA di N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)amino)-4-metossi-5-((4-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilammide (105 mg, 45%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,62 (s, 1H), 8,37 (br, 1H), 8,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 5,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,82 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 524,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 141: preparazione di N-(5-((4-(1-allil-1H-indol-3-il)pimiridin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metossifenil)acrilamide



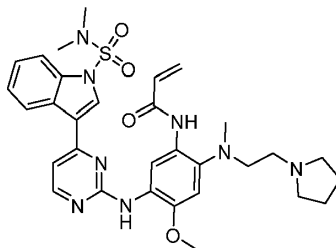
Il metodo di preparazione di N-(5-((4-(1-allil-1H-indol-3-il)pimiridin-2-il)amino)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-metossifenil)acrilamide era simile all'esempio 140.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (s, 1H), 8,31 (b, 1H), 8,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,07 (m, 1H),

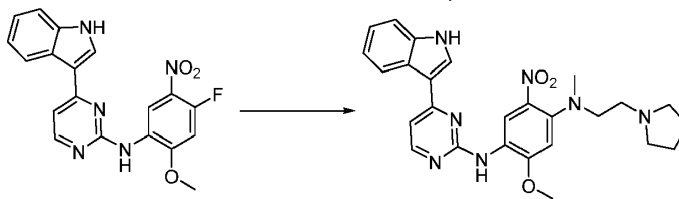
5,82 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,92 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,52 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,76 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 526,2 $[M+H]^+$.

Esempio 142: preparazione di N-(5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-metossi-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)acrilamide



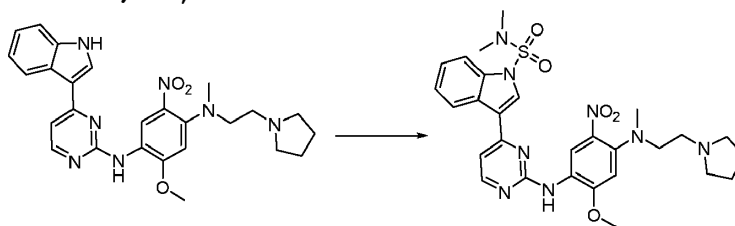
Passo 1: preparazione di N-(4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)-2-metossi-N4-metil-5-nitro-N4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzene-1,4-diammina



N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(1H-indol-3-il)pirimidin-2-amina (118 mg, 0,312 mmol) è stato sciolto in DMF (2 mL), e poi sono stati aggiunti trietilamina (95 mg, 0,936 mmol) e N-metil-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina (60 mg, 0,468 mmol). La reazione è stata riscaldata fino a 120 °C tramite microonde e ha reagito per 30 minuti. Dopo che LCMS ha

mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata per asciugarsi. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere N-(4-(1H-indol-3-il)pimiridin-2-il)-2-metossi-N4-metil-5-nitro-N4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzene-1,4-diammina (122 mg, 100%).

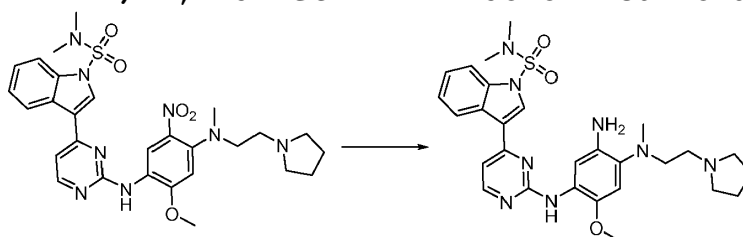
Passo 2: preparazione di 3-(2-((2-metossi-4-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide



N-(4-(1H-indol-3-il)pimiridin-2-il)-2-metossi-N4-metil-5-nitro-N4-(2-(pirroli din-1-il)etil)benzene-1,4-diamine (122 mg, 0,25 mmol) è stato dissolto in DMF (10 mL), e la miscela è stata raffreddata a 0 °C in un bagno di ghiaccio. Poi è stato aggiunto NaH (30 mg, 0,75 mmol), e la reazione è stata effettuata a 0 °C per dieci minuti, e poi il cloruro di dimetilsolfamoile (54 mg, 0,374 mmol) è stato aggiunto a goccia. La soluzione di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e mescolata per 30 minuti. Dopo aver spento la reazione, sono stati aggiunti diclorometano e acqua, e la soluzione di reazione è stata

estratta tre volte. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, acqua e salamoia satura, filtrate e concentrate per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere 3-(2-((2-metossi-4-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide (60 mg, 40%).

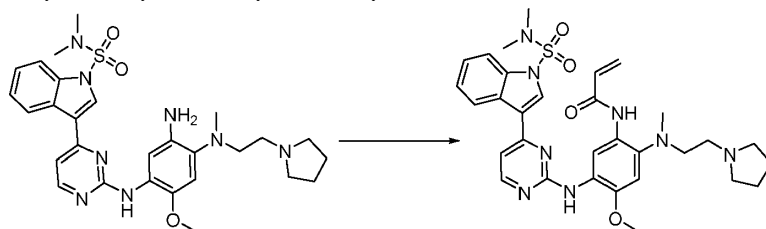
Passo 3: preparazione di 3-(2-((5-amino-2-metossi-4-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide



Il suddetto composto 3-(2-((2-metossi-4-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-5-nitrofenil)amino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide è stato sciolto in metanolo (5 mL), e poi Pd / C (15 mg) è stato aggiunto. La reazione è stata agitata in un'atmosfera di idrogeno a 24 °C per 1 ora. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato. Il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna di gel di si-

lice per ottenere 15 mg del prodotto grezzo 3-(2-((5-amino-2-metossi-4-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)amino)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indole-1-sulfonamide.

Passo 4: preparazione di N-(5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-metossi-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)acrilammide



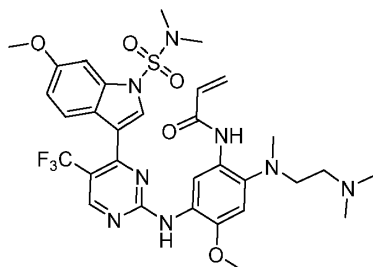
3-(2-((5-amino-2-metossi-4-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)amin o)pirimidin-4-il)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide (15 mg, 0,027 mmol) e trietilammina (8 mg, 0,08 mmol) sono stati sciolti in tetraidrofurano anidro (20 mL). Dopo che la soluzione di reazione è stata agitata a -78 °C per 10 minuti, il cloruro di acrilico (0,05 mL, 1 M in THF) è stato aggiunto lentamente e a gocce. La reazione è stata agitata per 30 minuti in un bagno di ghiaccio secco. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la reazione è stata spenta con metanolo. La soluzione di reazione è stata concentrata, e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere N-

(5-((4-(1-(N,N-dimetilsulfamoil)-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-4-metossi-2-(metil(2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)acrilammide (7 mg, 44%).

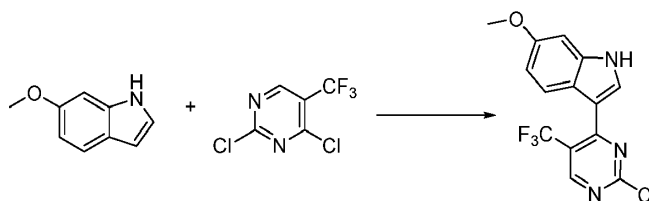
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11-7,92 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 15,2, 7,3 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,55 (dd, J = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 16,9, 1,7 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 619,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esempio 143: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etil)(metil)amino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-6-metossi-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-4-metossifenile)acrilammide

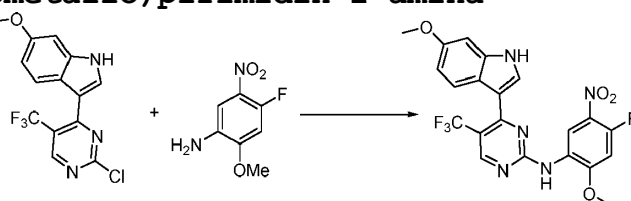


Passo 1: preparazione di 3-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-1H-indolo



6-metossi-1H-indolo (5 g, 33,97 mmol), 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (8,1 g, 37,36 mmol) e tricoloruro di alluminio (6,79 g, 50,95 mmol) sono stati sciolti in DME (50 mL), e la reazione è stata agitata per una notte a 70 °C. Dopo che la reazione è stata completata, la soluzione di reazione è stata versata in acqua ghiacciata ed estratta tre volte con metil terz-butil etere. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con acqua e salamoia satura, asciugate su solfato di sodio anidro, filtrate ed evaporate a secco per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere 3-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-1H-indolo (4,3 g, 39%).

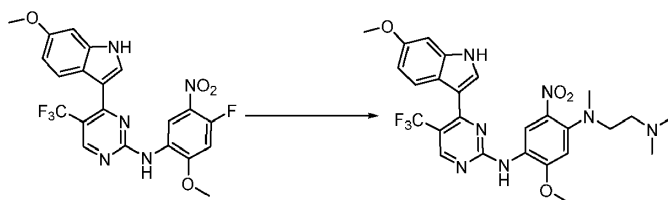
Passo 2: preparazione di N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-metossi-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometallo)pirimidin-2-amina



3-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-1H-indolo (165 mg, 0,504 mmol), la materia

prima 4-fluoro-2-metossi-5-nitroanilina (103 mg, 0,554 mmol) e l'acido p-toluensolfonico monoidrato (96 mg, 0,504 mmol) sono stati sciolti in 2-pentanol (20 mL), e la reazione è stata riscaldata fino a 120 °C durante la notte. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata naturalmente raffreddata a temperatura ambiente, e un solido scuro è stato precipitato. Il solido è stato filtrato, e la torta del filtro è stata lavata con metanolo (1 mL) e metil terz-butil etere (1 mL) per ottenere N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-metossi-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ammina (125 mg, 52%).

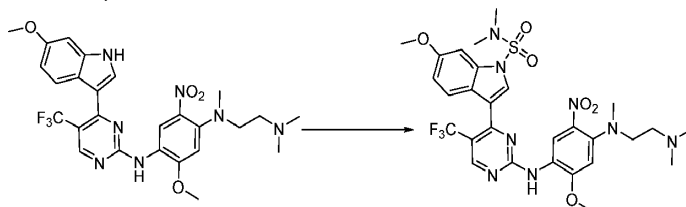
Passo 3: preparazione di N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina



N-(4-fluoro-2-metossi-5-nitrofenile)-4-(6-metossi-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ammina (125 mg, 0,262 mmol) è stato sciolto in 2 mL di DMF, e poi sono stati aggiunti trietilammina (80 mg, 0,786 mmol) e trimetiletildiammina (80 mg, 0,786 mmol). La rea-

zione è stata riscaldata fino a 120 °C tramite microonde e ha reagito per 30 minuti. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata concentrata per asciugarsi. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere N1-(2-(dimetilammino)etile)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1H-indolo-3-il)-5-(trifluoro metile)pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina (146 mg, 99%).

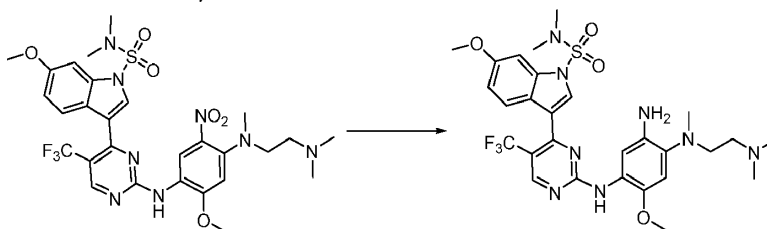
Passo 4: preparazione di 3-(2-((4-((2-(dimetilammino)etile)(metile)amino)-2-metossi-5-nitrofenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfona mide



N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pimiridin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diamine (146 mg, 0,262 mmol) è stato sciolto in DMF (10 mL), e la miscela è stata raffreddata a 0 °C in un bagno di ghiaccio prima di aggiungere NaH (31 mg, 0,786 mmol). La reazione è stata condotta a 0 °C per dieci minuti, e poi il cloruro di dimetilsolfamoile (41 mg, 0,288 mmol) è stato aggiunto a goccia. La soluzione di reazione è stata

riscaldata a temperatura ambiente e mescolata per 30 minuti. Dopo aver spento la reazione, sono stati aggiunti diclorometano e acqua, e la soluzione di reazione è stata estratta tre volte. Le fasi organiche sono state combinate, lavate con una soluzione acquosa di bicarbonato di sodio saturo, acqua e salamoia satura in successione, filtrato ed evaporato a secco per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice flash per ottenere 3-(2-((4-((2-(dimetilammino)etile)(metile)amino)-2-metossi-5-nitrofenile)amino)-5-(trifluorometile)pirimidin-4-il)-6-metossi-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide (80 mg, 46%).

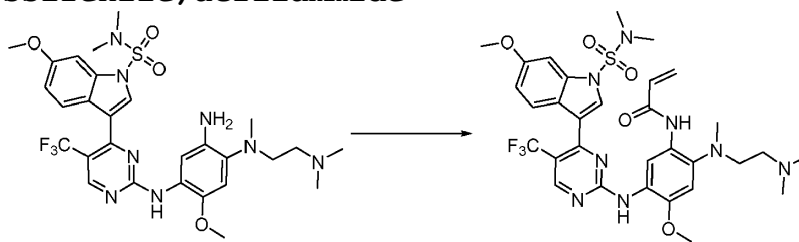
Passo 5: preparazione di 3-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilammino)etile)(metile)amino)-2-metossifenile)amino)-5-(trifluorometile)pirimidin-4-il)-6-metossi-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide



Il suddetto composto N1-(2-(dimetilammino)etil)-5-metossi-N4-(4-(6-metossi-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-N1-metil-2-nitrobenzene-1,4-diammina è stato sciolto in metanolo (10 mL), e Pd /

C (20 mg) è stato aggiunto. La reazione è stata agitata in un'atmosfera di idrogeno a 24 °C per 1 ora. Dopo LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la soluzione di reazione è stata filtrata, e il filtrato è stato concentrato per ottenere un prodotto grezzo che è stato ulteriormente purificato da flash colonna cromatografia gel di silice per ottenere 44 mg di 3-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilammino)etile) (metile) amino)-2-metossifenile) amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide.

Passo 6: preparazione di N-(2-((2-(dimetilammino)etile) (metile) amino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamoil)-6-metossi-1H-indolo-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) amino)-4-metossifenile) acrilammide



3-(2-((5-amino-4-((2-(dimetilammino)etile) (metil) ammino)-2-metossifenil) amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-6-metossi-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamide (44 mg, 0,069 mmol) e trietilammia (21 mg, 0,207 mmol) sono stati sciolti in tetraidrofurano anidro

(20 mL). La reazione è stata agitata a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ per 10 minuti prima che il cloruro di acrilico (0,2 mL, 1 M in THF) venisse aggiunto lentamente e a gocce. Quindi la reazione è stata agitata per 30 minuti in un bagno d'acqua fredda. Dopo che LCMS ha mostrato il completamento della reazione, la reazione è stata spenta con metanolo. La soluzione di reazione è stata concentrata, e il residuo risultante è stato purificato mediante cromatografia preparativa su strato sottile per ottenere N-(2-((2-(dimetilammino)etile)(metile)amino)-5-((4-(1-(N,N-dimetilsolfamioil)-6-metossietossi-1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pimiridin-2-il)amino)-4-metossifenil)acrilamide (16 mg, 33%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 5,83 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,86 (s, 6H), 2,70 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 691,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Test e valutazione biologica

1. Esperimento enzimologico di EGFR tipo mutante

T790M

In questo esperimento, l'effetto inibitorio dei composti sull'enzima EGFR mutante di tipo T790M dell'esone 20 è stato testato con un metodo di trasferimento di energia a risonanza di fluorescenza (TR-FRET), ed è stata determinata la metà della concentrazione massima inibitoria (IC50) dei composti sull'attività dell'enzima.

- 1) 1 ~ 5 μ L di soluzione di enzima EGFR T790M sono stati aggiunti a una piastra a 384 pozzetti, e la concentrazione finale dell'enzima è 0,1 ~ 1 nM.
- 2) Sono stati aggiunti 1 ~ 5 μ L di soluzione diluita in gradiente del composto.
- 3) La miscela è stata incubata per 10 minuti a temperatura ambiente.
- 4) 1 ~ 5 μ L di una miscela di substrato contenente polipeptide substrato con 5 ~ 50 nM la concentrazione finale e ATP con 1 ~ 10 μ M la concentrazione finale è stata aggiunta.
- 5) La miscela è stata incubata a temperatura ambiente per 0,5 ~ 2 ore.
- 6) Sono stati aggiunti 5 μ L di soluzione di arresto EDTA per terminare la reazione per 5 minuti.
- 7) Sono stati aggiunti 5 μ L di una soluzione di prova contenente l'anticorpo marcato e la miscela è stata incubata a temperatura ambiente per 1 ora.

8) I valori del segnale di fluorescenza di ogni piastra sono stati determinati da un lettore di micropiastre a 665 nm.

9) I tassi di inibizione sono stati calcolati in base ai valori del segnale di fluorescenza.

10) L'IC₅₀ del composto è stata ottenuta adattando la curva in base ai tassi di inibizione a diverse concentrazioni.

2. Esperimento enzimologico di EGFR wild-type (WT)

In questo esperimento, l'effetto inibitorio dei composti sull'enzima EGFR wild-type è stato testato con un metodo di trasferimento di energia di risonanza della fluorescenza (TR-FRET), ed è stata determinata la metà della concentrazione massima inibitoria IC₅₀ dei composti nell'attività enzimatica.

1) 1 ~ 5 µL di soluzione di enzima EGFR wild-type sono stati aggiunti a una piastra a 384 pozzetti, e la concentrazione finale dell'enzima è 0,1 ~ 1 nM.

2) 1 ~ Sono stati aggiunti 5 µL di soluzione diluita in gradiente del composto.

3) La miscela è stata incubata per 10 minuti a temperatura ambiente.

4) 1 ~ 5 µL di una miscela di substrato contenente polipeptide substrato con 5 ~ 50 nM la concentrazio-

ne finale e ATP con 0,1 ~ 5 μM la concentrazione finale.

5) La miscela è stata incubata a temperatura ambiente per 0,5 ~ 2 ore.

6) Sono stati aggiunti 5 μL di soluzione di arresto EDTA per terminare la reazione per 5 minuti.

7) Sono stati aggiunti 5 μL di una soluzione di prova contenente l'anticorpo marcato e la miscela è stata incubata a temperatura ambiente per 1 ora.

8) I valori del segnale di fluorescenza di ogni piastra sono stati determinati da un lettore di micropiastre a 665 nm.

9) I tassi di inibizione sono stati calcolati dai valori del segnale di fluorescenza.

10) L' IC_{50} del composto è stata ottenuta adattando la curva in base ai tassi di inibizione a diverse concentrazioni.

L'attività biochimica dei composti della presente invenzione è stata determinata mediante l'esperimento precedente, e i valori IC_{50} sono riportati nella Tabella seguente.

Esempio	EGFR IC_{50} (nM)		Selettività di wild-type / tipo-mutante
	T790M	WT	
Esempio 1	0,15	2	13
Esempio 2	9,26	142,9	15
Esempio 3	143,8	NT	NT
Esempio 4	0,39	6,41	16,3
Esempio 5	0,32	0,80	2,5

Esempio	EGFR IC ₅₀ (nM)		Selettività di wild-type / tipo-mutante
	T790M	WT	
Esempio 6	0,86	1,54	1,8
Esempio 7	2,09	15,49	7,4
Esempio 8	0,42	3,64	8,8
Esempio 9	0,39	2,12	5,44
Esempio 11	2,74	64,1	23,39
Esempio 12	0,32	6,01	18,7
Esempio 21	0,30	0,40	1,33
Esempio 22	0,71	7,44	10,4
Esempio 23	2,75	NT	NT
Esempio 24	3,53	4,02	1,1
Esempio 25	0,36	7,11	19,9
Esempio 26	0,49	1,89	3,9
Esempio 27	50,24	NT	NT
Esempio 28	1,83	1,89	1,0
Esempio 29	16,46	NT	NT
Esempio 40	0,39	3,36	8,62
Esempio 41	0,51	2,50	4,90
Esempio 42	0,48	0,82	1,71
Esempio 43	0,38	3,77	9,8
Esempio 44	0,38	2,50	6,58
Esempio 47	41,38	NT	NT
Esempio 48	0,24	2,52	10,5
Esempio 49	0,17	6,30	37,06
Esempio 50	0,66	6,39	9,68
Esempio 51	0,53	14,50	27,56
Esempio 52	1,08	115,70	107,1
Esempio 53	2,53	34,15	13,50
Esempio 54	0,36	2,21	6,14
Esempio 56	1,54	16,26	10,56
Esempio 59	0,35	4,44	12,7
Esempio 60	0,33	2,03	6,16
Esempio 62	8,32	26,43	3,18
Esempio 63	0,36	14,95	41,53
Esempio 67	1,63	378,00	231,9
Esempio 68	0,99	191,10	193,03
Esempio 71	28,14	NT	NT
Esempio 74	25,99	NT	NT
Esempio 89	8,57	34,62	4,04
Esempio 90	1,14	4,91	4,31
Esempio 91	2,25	14,72	6,54
Esempio 92	0,16	0,40	2,5
Esempio 94	0,71	1,26	1,771
Esempio 95	0,51	5,35	0,49
Esempio 96	1,57	8,90	5,67
Esempio 97	0,18	0,50	2,78

Esempio	EGFR IC ₅₀ (nM)		Selettività di wild-type / tipo-mutante
	T790M	WT	
Esempio 98	0,20	1,00	5,00
Esempio 99	0,21	5,01	23,86
Esempio 100	0,33	1,81	5,48
Esempio 101	12,08	50,58	4,19
Esempio 102	0,20	1,4	7,00
Esempio 103	0,24	1,61	6,71
Esempio 104	0,98	7,43	7,6
Esempio 105	0,26	0,62	2,38
Esempio 106	0,88	190,2	216,14
Esempio 107	0,76	28,00	36,84
Esempio 108	1,33	119,00	89,47
Esempio 109	5,18	387,40	74,79
Esempio 110	1,06	9,65	9,10
Esempio 111	0,42	2,77	6,60
Esempio 112	3,45	46,94	13,61
Esempio 113	0,36	1,62	4,50
Esempio 114	2,28	41,96	18,40
Esempio 115	0,37	3,94	10,65
Esempio 116	0,80	19,56	24,45
Esempio 117	0,61	43,34	71,05
Esempio 118	0,71	27,90	39,30
Esempio 119	0,47	4,34	9,23
Esempio 120	1,05	3,66	3,49
Esempio 121	0,40	3,50	8,75
Esempio 122	0,49	8,40	17,14
Esempio 123	1,28	27,17	21,23
Esempio 124	4,18	189,90	45,43
Esempio 125*	1,42	12,99	9,15
Esempio 126	1,51	15,36	10,17
Esempio 127	0,44	2,30	5,23
Esempio 129	1,01	13,72	13,58
Esempio 130	0,20	0,77	3,85
Esempio 131	0,17	2,69	15,82
Esempio 132	1,29	12,05	9,34
Esempio 133	0,69	7,49	10,86
Esempio 134	1,85	19,89	10,75
Esempio 135	0,46	4,62	10,04
Esempio 136	0,78	4,33	5,55
Esempio 137	1,03	6,31	6,13
Esempio 138	0,50	4,92	9,84
Esempio 139	1,44	9,16	6,36
Esempio 140	0,58	8,56	14,76
Esempio 141	0,60	6,62	11,1
Esempio 142	0,23	1,8	7,83
Esempio 143	0,44	4,18	9,50

Esempio	EGFR IC ₅₀ (nM)		Selettività di wild-type / tipo-mutante
	T790M	WT	
* comparativo			

Dove NT significa nessuna attività determinata.

I valori IC₅₀ di EGFR di altri composti di esempio della presente invenzione erano simili all'effetto dei suddetti esempi, e questi composti hanno esibito un'attività inibitoria simile e regolare.

Conclusione: i composti di esempio della presente invenzione avevano una forte attività inibitoria sulla chinasi EGFR mutante-tipo, mentre avevano una debole attività inibitoria nella chinasi wild-type. Quindi i composti della presente invenzione avevano un'ottima selettività.

3. Esperimento sull'inibizione della proliferazione delle cellule NCI-H1975

In questo esperimento, l'effetto inibitorio dei composti sulla proliferazione delle cellule NCI-H1975 è stato testato con un metodo CellTiter-Glo, ed è stata determinata la metà della concentrazione massima inibitoria (IC₅₀) dei composti sull'attività di proliferazione cellulare.

1) Una piastra di coltura cellulare a 96 pozzetti è stata seminata con 90 µL di sospensione cellulare H1975 ad una densità di $1\sim 5 \times 10^3$ cellule / ml. La pia-

stra di coltura è stata incubata in un'incubatrice per 16~24 ore (37 °C, 5% CO₂).

2) Diverse concentrazioni del composto di prova in diluizione a gradiente sono state aggiunte alle cellule nella piastra di coltura. La piastra di coltura è stata incubata in un'incubatrice per 72 ore (37 °C, 5% CO₂).

3) 50~Ad ogni pozzetto sono stati aggiunti 100 µL di reagente CellTiter-Glo. Poi la piastra di coltura è stata agitata per 10 minuti e lasciata riposare a temperatura ambiente per 10 minuti.

4) I valori del segnale di chemiluminescenza di ogni piastra sono stati determinati da un lettore di micropiastre.

5) Il tasso di inibizione è stato calcolato in base ai valori del segnale di chemiluminescenza.

6) L'IC₅₀ del composto è stata ottenuta adattando la curva in base ai tassi di inibizione a diverse concentrazioni.

4. Esperimento sull'inibizione della proliferazione delle cellule A431

In questo esperimento, l'effetto inibitorio dei composti sulla proliferazione delle cellule A431 è stato testato con un metodo CellTiter-Glo, ed è stata determinata la metà della concentrazione massima inibi-

toria (IC_{50}) dei composti sull'attività di proliferazione cellulare.

1) Una piastra di coltura cellulare a 96 pozzetti è stata seminata con 90 μ L di sospensione cellulare A431 ad una densità di $1\sim 5\times 10^3$ cellule / ml. La piastra di coltura è stata incubata nell'incubatrice per 16~24 ore (37 °C, 5% CO_2).

2) Diverse concentrazioni del composto di prova in diluizione a gradiente sono state aggiunte alle cellule nella piastra di coltura. La piastra di coltura è stata incubata in un'incubatrice per 72 ore (37 °C, 5% CO_2).

3) 50~Ad ogni pozzetto sono stati aggiunti 100 μ L di reagente CellTiter-Glo. Poi la piastra di coltura è stata agitata per 10 minuti e lasciata riposare a temperatura ambiente per 10 minuti.

4) I valori del segnale di chemiluminescenza di ogni piastra sono stati determinati da un lettore di micropiastre.

5) I tassi di inibizione sono stati calcolati in base ai valori del segnale di chemiluminescenza.

6) L' IC_{50} del composto è stata ottenuta adattando la curva in base ai tassi di inibizione a diverse concentrazioni.

L'attività biochimica dei composti della presente invenzione è stata determinata mediante l'esperimento precedente, e i valori IC₅₀ sono riportati nella Tabella seguente.

Esempio	EGFR IC ₅₀ (nM)		Selettività di wild-type / tipo-mutante
	H1975	A431	
Esempio 2	1,36	223,70	164
Esempio 4	10	157,80	15,78
Esempio 5	5,90	211,6	36
Esempio 6	2,20	208,40	95
Esempio 7	15,80	191,60	12,1
Esempio 8	5,21	56,19	10,8
Esempio 9	4,58	215,60	47,07
Esempio 11	24,55	NT	NT
Esempio 21	3,23	70,84	21,93
Esempio 22	13,19	799,5	60,6
Esempio 23	46,75	NT	NT
Esempio 24	8,62	453,30	52,59
Esempio 25	4,56	93,25	20,45
Esempio 26	2,44	508,8	208,7
Esempio 28	6,40	272,10	42,52
Esempio 40	1,95	339,40	174,05
Esempio 41	5,93	138,50	23,36
Esempio 42	5,00	76,27	15,25
Esempio 44	7,13	405,90	56,93
Esempio 48	1,75	101,60	58,06
Esempio 49	1,93	128,30	66,48
Esempio 50	6,14	502,70	81,87
Esempio 51	5,06	394,40	77,94
Esempio 52	4,52	NT	NT
Esempio 53	20,02	628,20	31,38
Esempio 54	2,75	71,22	25,90
Esempio 56	7,08	688,50	97,25
Esempio 60	2,94	149,40	50,82
Esempio 62	26,33	NT	NT
Esempio 63	1,87	71,00	37,97
Esempio 67	3,73	320,60	85,95
Esempio 89	112,10	NT	NT
Esempio 90	6,32	105,70	16,72
Esempio 91	25,95	557,70	21,49
Esempio 92	1,95	9,22	4,73
Esempio 94	3,91	38,81	9,93
Esempio 95	10,87	NT	NT

Esempio	EGFR IC ₅₀ (nM)		Selettività di wild-type / tipo-mutante
	H1975	A431	
Esempio 96	17,48	323,60	18,51
Esempio 97	1,28	140,7	109,92
Esempio 98	2,92	153,90	52,71
Esempio 99	2,08	36,54	17,57
Esempio 100	8,72	350,00	40,14
Esempio 102	1,71	26,03	15,22
Esempio 103	1,95	98,58	50,55
Esempio 104	3,61	148,20	41,05
Esempio 105	3,12	887,00	284,29
Esempio 106	14,33	353,90	24,70
Esempio 107	2,76	98,29	35,61
Esempio 111	5,65	313,70	55,52
Esempio 112	15,57	257,10	16,51
Esempio 113	3,172	232,9	73,42
Esempio 114	11,61	121,50	10,47
Esempio 115	4,98	101,30	20,34
Esempio 117	29,95	199,10	6,65
Esempio 118	93,69	373,90	3,99
Esempio 119	2,32	NT	NT
Esempio 120	4,91	115,10	23,44
Esempio 121	2,09	347,80	166,41
Esempio 122	113,5	890	7,84
Esempio 123	14,89	526,70	35,37
Esempio 124	30,80	NT	NT
Esempio 125*	9,58	384,90	40,18
Esempio 126	33,99	NT	NT
Esempio 127	2,98	88,15	29,58
Esempio 129	6,22	690,00	110,93
Esempio 130	1,45	97,03	66,92
Esempio 131	1,45	64,83	44,71
Esempio 132	10,12	NT	NT
Esempio 133	6,47	NT	NT
Esempio 134	12,28	324,80	26,45
Esempio 135	7,50	443,90	59,19
Esempio 136	11,18	335,80	30,04
Esempio 137	9,52	406,50	42,70
Esempio 138	3,37	408,50	121,22
Esempio 139	6,28	NT	NT
Esempio 140	2,66	576,40	216,69
Esempio 141	7,51	NT	NT
Esempio 142	3,16	118,60	37,53
Esempio 143	8,29	376,70	45,44
* comparativo			

I valori IC₅₀ di EGFR di altri composti di esempio della presente invenzione erano simili all'effetto dei suddetti esempi, e questi composti hanno esibito un'attività inibitoria simile e regolare.

Conclusione: i composti di esempio della presente invenzione avevano una forte attività inibitoria sulla proliferazione delle cellule H1975 mutanti con EGFR mutante-tipo, ma avevano un debole effetto inibitorio sulla proliferazione delle cellule A431 wild-type, così che i composti di esempio avevano un'ottima selettività per le cellule wild-type/ tipo mutante

Test di farmacocinetica (PK) dei composti di esempio

I. Analisi PK nei ratti

Il test farmacocinetico nei ratti del composto preferito dell'esempio 26 della presente invenzione e del composto di controllo positivo AZD-9291 è stato eseguito con ratti SD (Shanghai Slac Laboratory Animal Co., LTD).

- **Modo di somministrazione:** una singola somministrazione intragastrica.
- **Dosaggio:** 5 mg / 10 ml / kg.
- **Formulazione:** 0,5% di metilcellulosa, dissoluzione ad ultrasuoni.
- **Punti di campionamento:** 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 24 ore dopo la somministrazione.

▪ **Trattamento del campione:**

1. 1,0 ml di sangue endovenoso sono stati raccolti e messi in una provetta K2EDTA. Il sangue è stato centrifugato a RT 6000 giri/min per 5 minuti per isolare il plasma che è stato conservato a -80 °C.
2. 160 µL di acetonitrile sono stati aggiunti a 40 µL di campioni di plasma per la precipitazione, quindi la miscela è stata centrifugata a 3500 giri/min per 5 minuti.
3. Sono stati prelevati 100 µL di soluzione trattata e la concentrazione del composto in esame è stata analizzata mediante LC / MS / MS. Lo strumento analitico LC / MS / MS era AB Sciex API 4000.

Cromatografia liquida:

- Condizione di cromatografia liquida: Pompa Shimadzu LC-20AD
- Colonna cromatografica: phenomenex Gemiu 5 µm C18 50 X 4,6 mm
- Fase mobile: La soluzione A è una soluzione acquosa di acido formico allo 0,1% e la soluzione B è acetonitrile:
- Velocità di flusso: 0,8 mL / min
- Tempo di eluzione: 0-3,5 minuti, l'eluente è usato come segue:

Tempo/minuto	Soluzione A	Soluzione B
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
1,2	5%	95%
2,2	5%	95%
2,21	100%	0
3,5	100%	0

Spettrometria di massa:

Condizione dello spettrometro di massa: modalità di ionizzazione elettrospray (ESI) a ioni positivi.

▪ Risultati delle analisi della cromatografia liquida e della spettrometria di massa:

1. Composto dell'esempio 26:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,78 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,74-7,55 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (dd, *J* = 16,8, 10,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 16,9, 1,9 Hz, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,80-5,59 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,55-3,34 (m, 1H), 3,02 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,42 (s, 6H), 1,24-1,17 (m, 2H), 1,14-1,04 (m, 2H);

MS *m/z* (ESI): 526,3 [M+H]⁺.

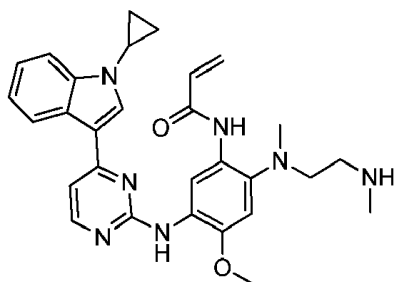
Metabolita:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,61-7,40 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 15,9, 9,9 Hz,

1H), 6,45 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39-3,15 (m, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,01 (d, $J = 5,2$ Hz, 4H);

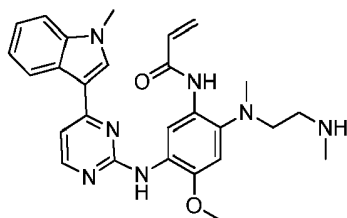
MS m/z (ESI): 512,6 [M+H]⁺.

La struttura è stata identificata come segue:

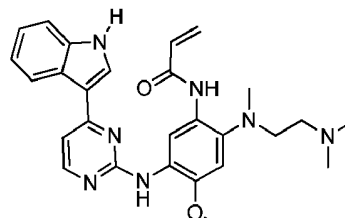


Metabolita

2. La struttura del metabolita del composto di controllo positivo AZD-9291 è stata identificata come segue:



Metabolita-1



Metabolita-2

I dati erano sostanzialmente coerenti con quelli divulgati nel Journal of Medicinal Chemistry (2014), 57 (20), 8249-8267).

▪ **Farmacocinetica:**

I parametri principali sono stati calcolati con Win-Nonlin 6.1, e i risultati sperimentali del test far-

macrocinetico nei ratti sono stati mostrati nella tabella 11 qui sotto:

Parametri principali	Composto di controllo positivo AZD-9291			Composto dell'Esempio 26	
	AZD-9291	Metabolita-1	Metabolita-2	Composto dell'Esempio 26	Metabolita
t_{max} (h)	2	6	2	0,5	0,5
C_{max} (ng/mL)	58,3	8,4	6,9	58,4	16,4
AUC_{0-8} (ng/mL·h)	278	40,8	45,6	235	77,4
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL·h)	283	NA	NA	268	NA
$t_{1/2}$ (h)	3,8	NA	NA	2,3	NA
$MRT_{0-\infty}$ (h)	3,9	NA	NA	3,9	NA
nota	NA significa "non fino al limite di rilevamento" o "non determinato"				

Si può vedere dai risultati del test farmacocinetico nei ratti nella tabella 11 che:

1. Il composto di controllo positivo AZD-9291 aveva due metaboliti nel plasma del ratto; mentre il composto dell'esempio 26 della presente invenzione ha solo un metabolita nel ratto.

2. Il composto dell'esempio 26 della presente invenzione non ha prodotto Metabolita-2 del composto di controllo positivo AZD-9291, evitando così il problema derivante dalla scarsa selettività del Metabolita-2 di AZD-9291 alla proteina bersaglio T790M tipo mutante/wild-type, e superando i difetti dell'arte precedente.

II. Analisi farmacocinetica nei cani

Il test farmacocinetico nei cani del composto preferito dell'esempio 26 della presente invenzione e del

composto di controllo positivo AZD-9291 è stato eseguito con cani beagle.

- **Modo di somministrazione:** una singola somministrazione intragastrica.

- **Dosaggio:** 2 mg / 2,5 ml / kg.

- **Formulazione:** 0,5% di metilcellulosa, dissoluzione ad ultrasuoni.

- **Punti di campionamento:** 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 24 ore dopo la somministrazione.

- **Trattamento del campione:**

1. 1,0 ml di sangue endovenoso sono stati raccolti e messi in una provetta di eparina. Il sangue è stato centrifugato a RT 6000 giri/min per 5 minuti per isolare il plasma che è stato conservato a -80 °C.

2. 160 µL di acetonitrile sono stati aggiunti a 40 µL di campioni di plasma per la precipitazione, quindi la miscela è stata centrifugata a 3500 giri/min per 5 minuti.

3. Sono stati prelevati 100 µL di soluzione trattata e la concentrazione del composto in esame è stata analizzata mediante LC / MS / MS. Lo strumento analitico LC / MS / MS era AB Sciex API 4000.

Cromatografia liquida:

- Condizione di Cromatografia liquida: Pompa Shimadzu LC-20AD

- Colonna cromatografica: phenomenex Gemiu 5 μ m C18 50 X 4,6 mm
- Fase mobile: La soluzione A è una soluzione acquosa di acido formico allo 0,1% e la soluzione B è acetonitrile:
- Velocità di flusso: 0,8 mL / min
- Tempo di eluzione: 0-3,5 minuti, l'eluente è usato come segue:

Tempo/minuto	Soluzione A	Soluzione B
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
1,2	5%	95%
2,2	5%	95%
2,21	100%	0
3,5	100%	0

Spettrometria di massa:

Condizione dello spettrometro di massa: modalità di ionizzazione elettrospray (ESI) a ioni positivi.

▪ **I risultati delle analisi della cromatografia liquida e della spettrometria di massa sono in accordo con i risultati delle analisi PK nei ratti**

▪ **Farmacocinetica:**

I parametri principali sono stati calcolati con Win-Nonlin 6.1, e i risultati sperimentali del test farmacocinetico nei cani sono stati mostrati nella tabella 12 qui sotto:

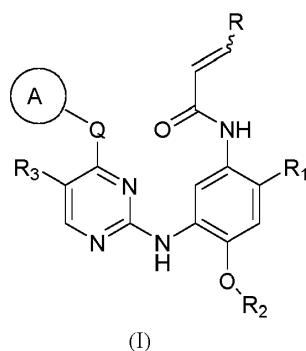
Parametri principali	Composto di controllo positivo AZD-9291			Composto dell'Esempio 26	
	AZD-9291	Metabolita-1	Metabolita-2	Composto dell'Esempio 26	Metabolita
t _{max} (h)	1	6	NA	1	6

Parametri principali	Composto di controllo positivo AZD-9291			Composto dell'Esempio 26	
	AZD-9291	Metabolita-1	Metabolita-2	Composto dell'Esempio 26	Metabolita
C _{max} (ng/mL)	81,4	48,3	NA	528	126
AUC ₀₋₈ (ng/mL*h)	883	796	NA	4584	2062
AUC _{0-∞} (ng/mL*h)	929	974	NA	5151	NA
t _{1/2} (h)	5,4	9,9	NA	7	NA
MRT _{0-∞} (h)	9	14,1	NA	9,2	NA
nota	La concentrazione plasmatica del metabolita-2 dell'AZD-9291 nei cani era inferiore alla linea di rilevamento di 1 ng/mL, e NA significa "non calcolato".				

Si può vedere dai risultati del test farmacocinetico nei cani nella tabella 12 che: I parametri farmacocinetici nei cani del composto preferito dell'esempio 26 della presente invenzione sono superiori a quelli del composto di controllo positivo AZD-9291. La quantità di esposizione del composto dell'esempio 26 può raggiungere più di 6 volte quella del composto di controllo positivo AZD-9291. Nel frattempo, l'emivita del composto dell'esempio 26 è anche notevolmente esteso, quindi, è più in linea con i requisiti medici di somministrazione.

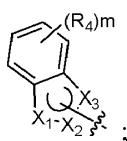
RIVENDICAZIONI

1. Un composto di formula (I), o uno stereoisomero o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



in cui:

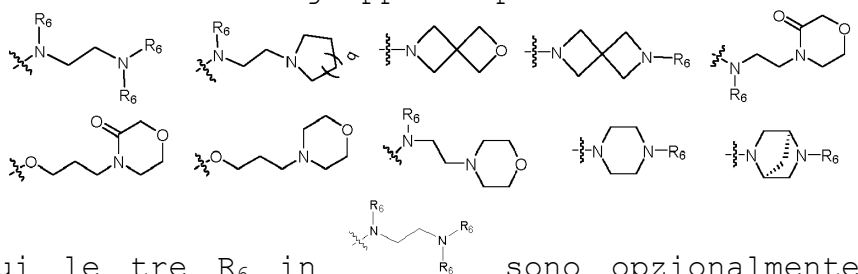
l'anello A è

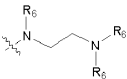


Q è un legame; R è idrogeno;

X_1 , X_2 e X_3 sono ciascuno indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da NR_7 e CR_8 , in cui almeno uno di X_1 , X_2 e X_3 è NR_7 ;

R_1 è selezionato dal gruppo composto da:



in cui le tre R_6 in  sono opzionalmente lo stesso sostituito o sostituenti diversi;

R_2 è selezionato dal gruppo composto da C_{1-8} alchil e C_{3-8} cicloalchil, in cui il C_{1-8} alchil e C_{3-8} cicloalchil sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, C_{1-8} alchil, C_{1-8} alcossi, halo C_{1-8} alcossi, C_{3-8} cicloalchil e C_{3-8} cicloalcossi;

R₃ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, ciano, nitro, C₁₋₈ alchil, C₁₋₈ alcossi, C₃₋₈ cicloalchil, trifluorometil, trifluorometossi, SO₂R₉, C(O)R₁₀, C(O)OR₁₀ e P(O)R₁₁R₁₂;

R₄ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, idrossi, sulfidril, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchil, C₂₋₈ alchenil, C₂₋₈ alchinil, C₃₋₈ cicloalchil, eterocicliche da 3 a 8 membri, eterocicliche da 3 a 8 membri, eterocicliche da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ aril, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-P(O)R₁₁R₁₂, -C₀₋₈-S(O)R₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ and -N(R₇)-C(O)OR₁₀,

in cui il C₁₋₈ alchil, il C₃₋₈ cicloalchil, l'eterociclico da 3 a 8 membri, il C₅₋₁₀ aril, l'eteroarile da 5 a 10 membri, il carbociclo da 5 a 7 membri, l'eterociclo da 5 a 7 membri, il C₅₋₇ aril e l'eteroarile da 5 a 7 membri sono ciascuno opzionalmente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo formato da alogeno, idrossi, sulfidril, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchil, C₂₋₈ alchenil, C₂₋₈ alchinil, C₃₋₈ cicloalchil, eterocicliche da 3 a 8-membri, eterocicliche da 3 a 8 membri, eterocicliche da 3 a 8 membri, eterocicliche da 3 a 8 membri,

C_{5-10} aril, C_{5-10} arilossi, C_{5-10} ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

R_6 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, C_{1-8} alchile, alo C_{1-8} alchile e $C(O)R_{10}$;

R_7 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterocicliche da 3 a 8 membri, C_{5-10} arile, eteroaril da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$,

in cui l'alchile C_{1-8} , se sostituito, è sostituito da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, solfidrilico, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchile, C_{2-8} alchenile, C_{2-8} alchinile, C_{3-8} cicloalchile, eterocicliche da 3 a 8 membri, eterociclicilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C_{5-10} aril, C_{5-10} arilossi, C_{5-10} ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$; il cicloalchile C_{3-8} , l'eterociclico da 3 a 8 membri, C_{5-10} aril e l'eteroarile da 5 a 10 mem-

bri sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchil, C₂₋₈ alchenil, C₂₋₈ alchinil, C₃₋₈ cicloalchil, eterociclico da 3 a 8 membri, eterocicli da 3 a 8 membri, eterociclitio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ aril, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, , eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R₄ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchil, C₂₋₈ alchenil, C₂₋₈ alchinil, C₃₋₈ cicloalchil, eterociclico da 3 a 8 membri, eterociclitio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ aril, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀,

in cui il C₁₋₈ alchil, il C₃₋₈ cicloalchil, l'eterociclico da 3 a 8 membri, il C₅₋₁₀ aril e l'eteroarile da

5 a 10 membri, sono ciascuno opzionalmente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo formato da alogeno, idrossi, sulfidirl, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchil, C₂₋₈ alchenil, C₂₋₈ alchinil, C₃₋₈ cicloalchil, eterocicliche da 3 a 8-membri, eterociclosi da 3 a 8 membri, eterociclitio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ aril, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)R₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ e -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R₉ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, C₁₋₈ alchil, C₃₋₈ cicloalchil, aloC₁₋₈ alchil, bis-C₁₋₈ alchilamino, fenile e p-metilfenile;

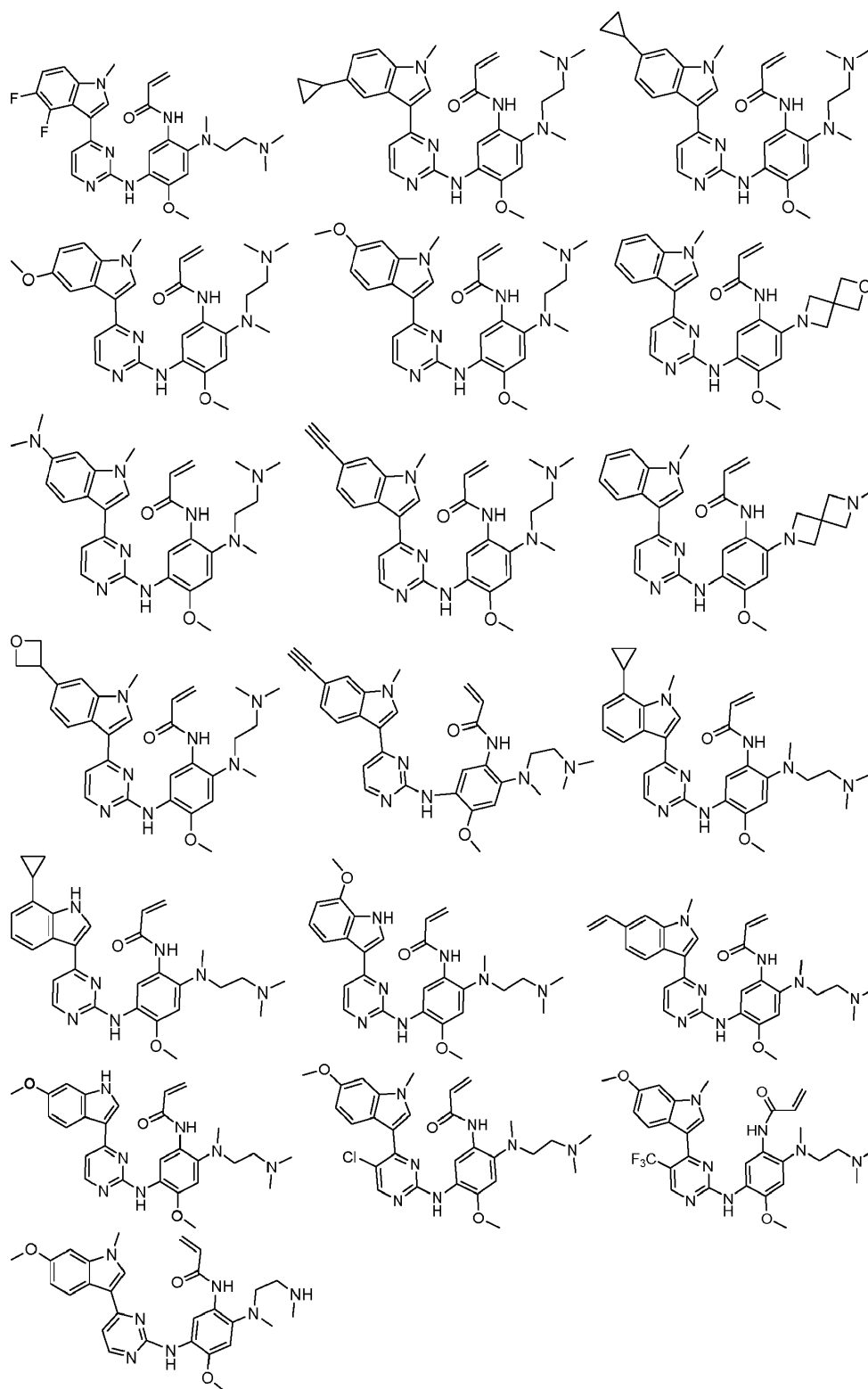
R₁₀, R₁₁ e R₁₂ sono ciascuno indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, deuterio, C₁₋₈ alchil, C₃₋₈ cicloalchil, aloC₁₋₈ alchil e idrossiC₁₋₈ alchil;

m è 0, 1, 2, 3 o 4;

r è 0, 1 o 2;

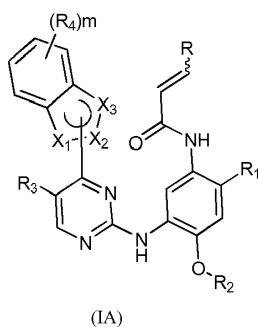
q è 0, 1, 2, 3 o 4; e

"^s" significa che il sostituto R può essere una configurazione Z o E, in cui se R₇ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, o C₁₋₈ alchil

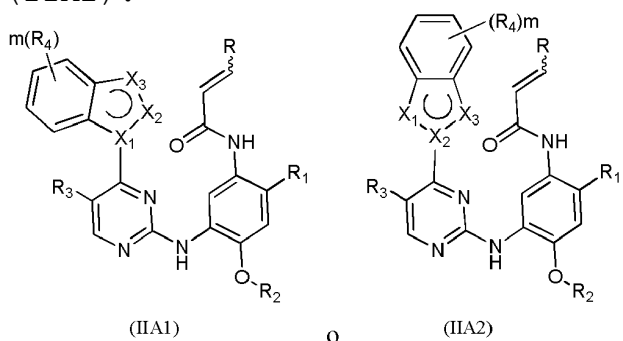


2. Il composto della formula (I), o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile di esso secondo la rivendicazione 1, in cui R_2 è selezionato dal gruppo costituito da C_{1-4} alchil e C_{3-6} cicloal-

chil, in cui il C₁₋₄ alchil e C₃₋₆ cicloalchil sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, C₁₋₈ alchil, C₁₋₈ alcossi, aloC₁₋₈ alcossi, C₃₋₈ cicloalchil e C₃₋₈ cicloalcossi; anello A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definiti nella rivendicazione 1, preferibilmente in cui R₂ è selezionato dal gruppo composto da C₁₋₄ alchil e C₃₋₆ cicloalchil, in C₁₋₄ alchil e C₃₋₆ cicloalchil sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeni e idrossi l'anello A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definiti nella rivendicazione 1, più preferibilmente dove R₂ è C₁₋₄ alchile facoltativamente sostituito da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da fluoro e idrossi; l'anello A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definiti nella rivendicazione 1, ancora più preferibilmente in cui R₂ è selezionato dal gruppo composto da metile, difluorometile e trifluorometile; l'anello A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definito nella rivendicazione 1, più preferibilmente dove il composto è un composto della formula (IA):



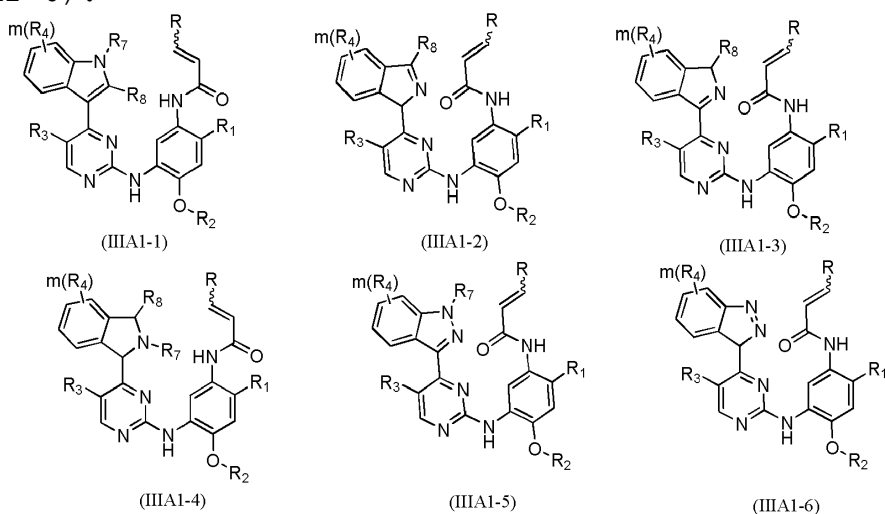
in cui R_2 è selezionato dal gruppo composto da metile, difluorometile e trifluorometile; l'anello A, R, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m, r e q sono come definito nella rivendicazione 1; o dove il composto è selezionato dal gruppo costituito da un composto della formula (IIA1) e un composto della formula (IIA2):



dove R_2 è selezionato dal gruppo composto da metile, difluorometile e trifluorometile; l'anello A, R, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m, r e q sono come definiti nella rivendicazione 1; o dove il composto è selezionato dal gruppo costituito da un composto della formula (IIIA1-1), un composto della formula (IIIA1-2), un composto della formula (IIIA1-3), un composto della formula (IIIA1-4), un composto

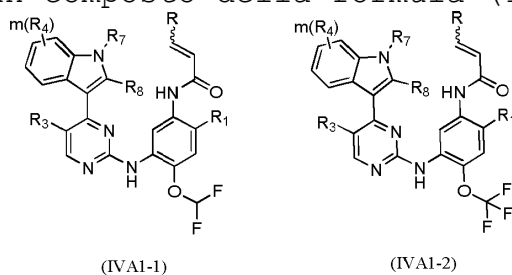
della formula (IIIA1-5) e un composto della formula

(IIIA1-6):



in R_2 è selezionato dal gruppo composto da metile, difluorometile e trifluorometile; R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono definiti nella rivendicazione 1; o dove il composto è selezionato dal gruppo costituito da un composto della formula

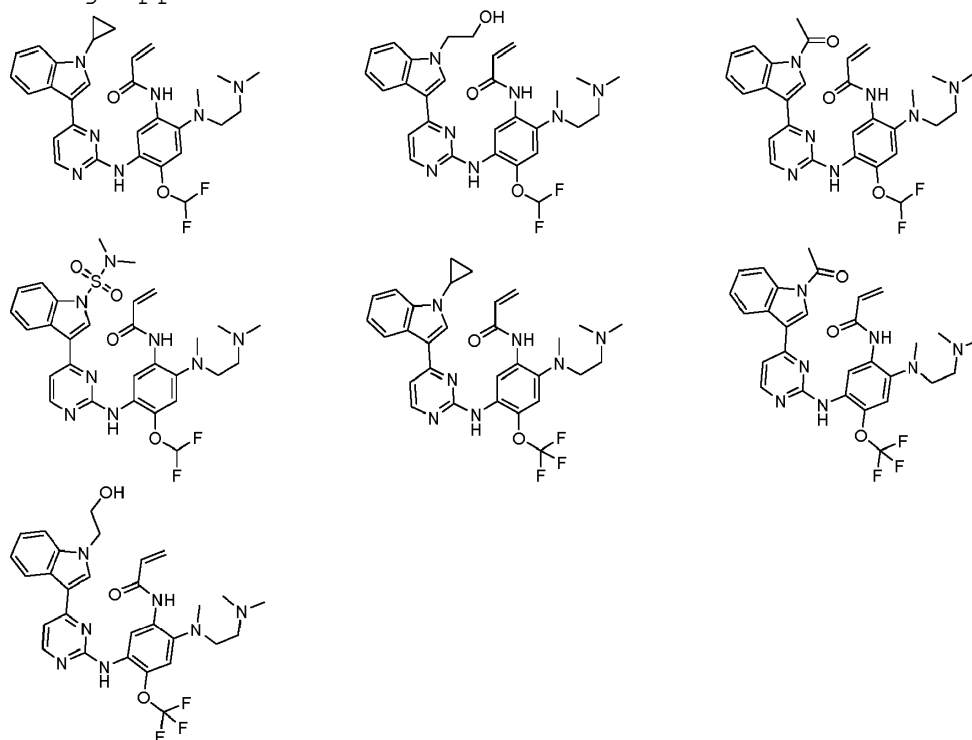
(IVA1-1) e un composto della formula (IVA1-2):



in cui R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definito nella rivendicazione 1, preferibilmente dove R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, C_{1-8} alchile, C_{1-8} alcossi, C_{3-8} cicloalchile, trifluorometile e trifluorometossi; R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} ,

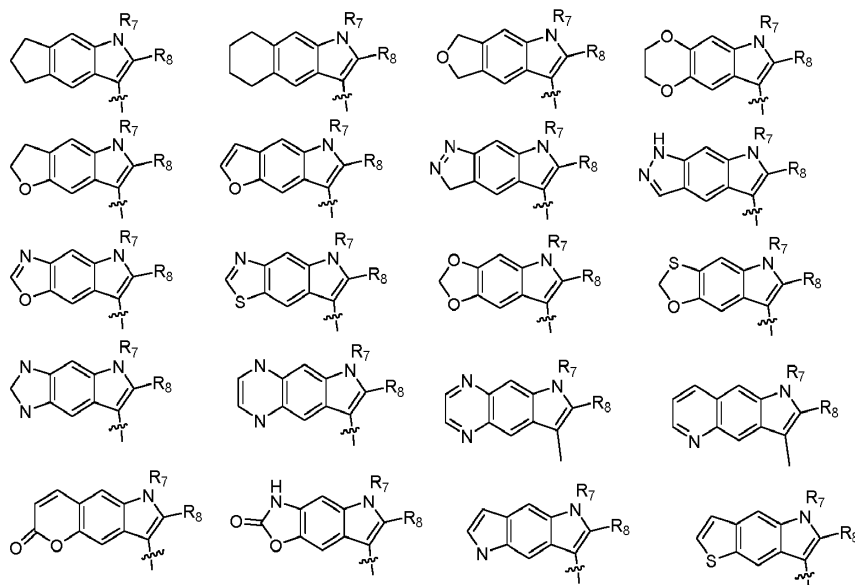
m, r e q sono come definito nella rivendicazione 1, o dove R₃ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro, metile, etile, isopropile, metossi, etossia, isopropossi, ciclopropile, ciclobutile, trifluorometile e trifluorometossi; R, R₁, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q è come definito nella rivendicazione 1; preferibilmente, R₃ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro, metile, ciclopropile e trifluorometile.

3. Il composto di formula (I) o lo stereoisomero o il loro sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 2, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da:



4. Il composto di formula (I) o lo stereoisomero o il loro sale farmaceuticamente accettabile secondo

sieme agli atomi di carbonio dell'anello benzenico attaccato per formare un carbociclo da 5 a 7 membri, un eterociclo da 5 a 7 membri, un C₅₋₇ aril o un eteroaril da 5 a 7 membri, selezionato dal gruppo composto da



in cui il carbociclo da 5 a 7 membri, l'eterociclo da 5 a 7 membri, C₅₋₇ aril e l'eteroarile da 5 a 7 membri sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo costituito da alogeno, idrossi, sulfidril, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchile, C₂₋₈ alchinile, C₂₋₈ alchinile, C₃₋₈ cicloalchile, eterocicliche da 3 a 8 membri, eterocicli da 3 a 8 membri, eterociclitio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ aril, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, C₀₋₈-S(O)_rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-

$C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ e $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

R , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definiti nella rivendicazione 1.

5. Il composto della formula (I), o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile di esso secondo la rivendicazione 4, dove, quando è idrogeno, m è 0 o 1; quando R_8 non è idrogeno, m è 0, 1 o 2; R_3 è selezionato da idrogeno, fluoro, cloro, metile, ciclopropane e trifluorometile; R_4 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C_{1-8} alchil, C_{2-8} alchenil, C_{2-8} alchinil, C_{3-8} cicloalchil, eterociclo da 3 a 8 membri, eterocicliossidati da 3 a 8 membri, eterociclitio da 3 a 8 membri, C_{5-10} aril, C_{5-10} arilossi, C_{5-10} ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, $-C_{0-8}-P(O)R_{11}R_{12}$, $-C_{0-8}-S(O)R_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ and $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

in cui C_{C1-8} alchil, il C_{3-8} cicloalchil, l'eterociclice da 3 a 8 membri, il C_{5-10} arile, l'eteroarile da 5 a 10 membri, il carbociclo da 5 a 7 membri, l'eterociclo da 5 a 7 membri, il C_{5-7} arile e l'eteroarile da 5

a 7 membri sono ciascuno facoltativamente sostituiti da uno o più gruppi selezionati dal gruppo composto da alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchil, C₂₋₈ alchenil, C₂₋₈ alchinil, C₃₋₈ cicloalchil, eterociclici da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ aril, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ and -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R, R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r e q sono come definiti nella rivendicazione 1.

6. Il composto della formula (I), o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile di esso secondo la rivendicazione 5, in cui R₃ è selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile; R₄ è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio, alogeno, idrossi, sulfidrilico, ciano, nitro, azido, C₁₋₈ alchil, C₂₋₈ alchenil, C₂₋₈ alchinil, C₃₋₈ cicloalchil, eterociclice da 3 a 8 membri, eterocicclilossi da 3 a 8 membri, eterociccliltio da 3 a 8 membri, C₅₋₁₀ arile, C₅₋₁₀ arilossi, C₅₋₁₀ ariltio, eteroarile da 5 a 10 membri, eteroarilos-

si da 5 a 10 membri, eteroariltio da 5 a 10 membri, -
 $C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, -
 $C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-$
 $C(O)R_{10}$ and $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

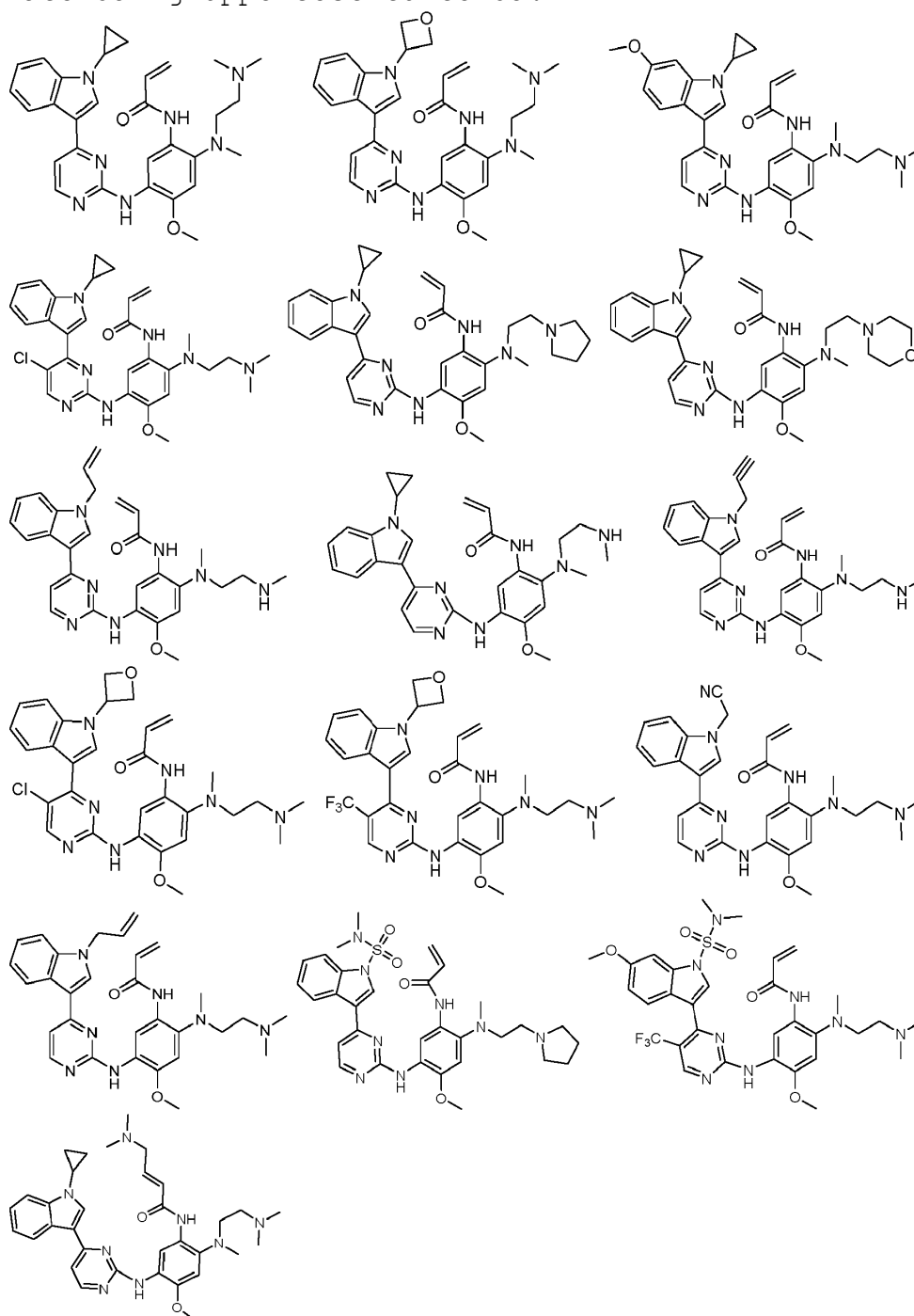
R , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , r e q sono come
definito nella rivendicazione 1; e m è come definito
nella rivendicazione 5, o

in cui R_3 è selezionato dal gruppo composto da idro-
geno, fluoro, cloro e trifluorometile; R_4 è selezio-
nato dal gruppo composto da idrogeno, deuterio,
idrossi, ciano, C_{2-8} alchenil, C_{2-8} alchiinil, C_{3-}
 8 cicloalchil, eterociclo da 3 a 8 membri, eteroci-
clilossi da 3 a 8 membri, C_{5-10} aril, C_{5-10} arilossi,
eteroaril da 5 a 10 membri, eteroarilossi da 5 a 10
membri, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-}$
 $8-NR_7R_8$ e $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$;

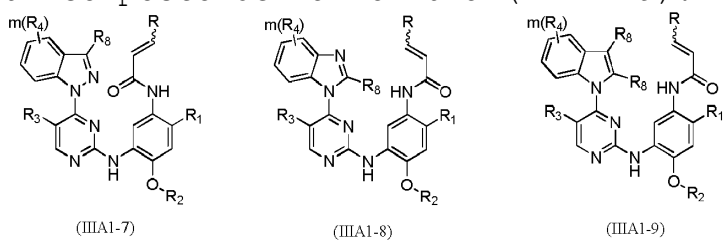
R , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} e q sono come definiti
nella rivendicazione 1; e m è come definito nella ri-
vendicazione 5,

o in cui R_3 è selezionato dal gruppo composto da
idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile; R_4 è sele-
zionato dal gruppo costituito da idrogeno, deuterio,
idrossi, ciano, etenile, etinile, ciclopropil, ciclo-
butil, ossetan-3-il, $N-R_6$ -azetidina-3-il, ciclopropos-

si, cyclobutyl, fenile, fenossi, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$ e $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$; R , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} e q sono come definito nella rivendicazione 1; e m è come definito nella rivendicazione 5, o in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da:

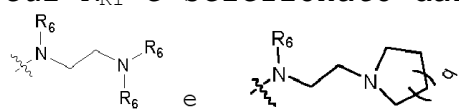


7. Il composto della formula (I), o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile di esso secondo la rivendicazione 2, in cui il composto è selezionato dal gruppo consistente di un composto della formula (IIIA1-7), un composto della formula (IIIA1-8) e un composto della formula (IIIA1-9):



in cui R_2 è selezionato dal gruppo composto da metile, difluorometile e trifluorometile; R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definito nella rivendicazione 1.

8. Il composto della formula (I), o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile di esso secondo la rivendicazione 7, in cui R_2 è selezionato dal gruppo costituito da metile, difluorometil e trifluorometil; R_3 è selezionato dal gruppo costituito da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometil; R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definiti nella rivendicazione 1, preferibilmente in cui R_{R1} è selezionato dal gruppo costituito da

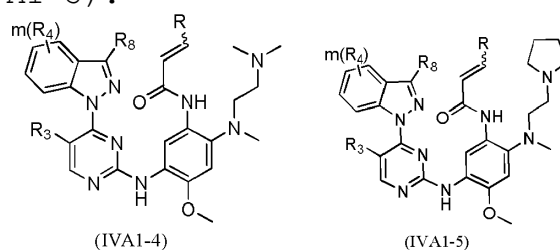


, più preferibilmente dove il

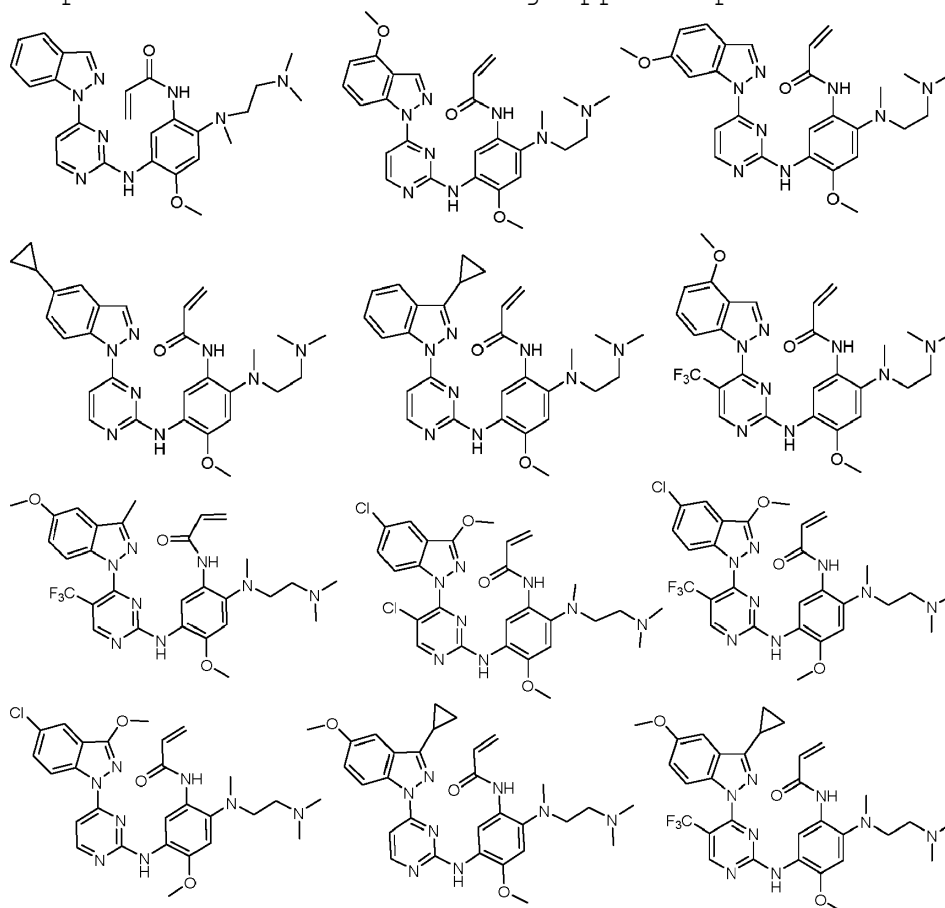
composto è selezionato dal gruppo costituito da un

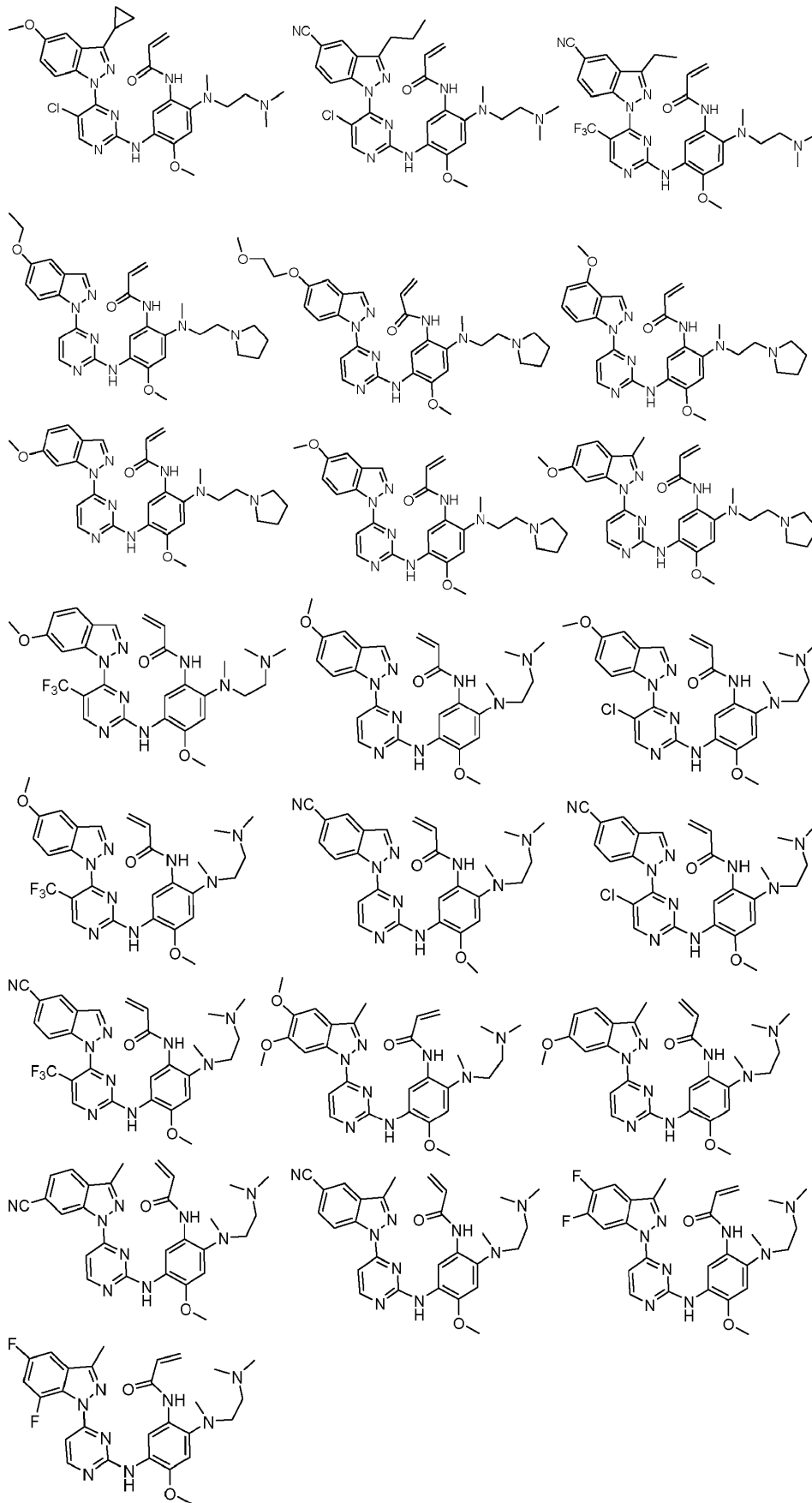
composto della formula (IVA1-4) e un composto della

formula (IVA1-5):

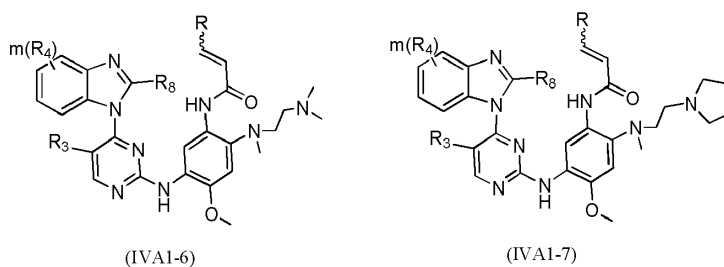


in cui R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile; R , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m e r sono come definito nella rivendicazione 1, ancora più preferibilmente dove il composto è selezionato dal gruppo composto da

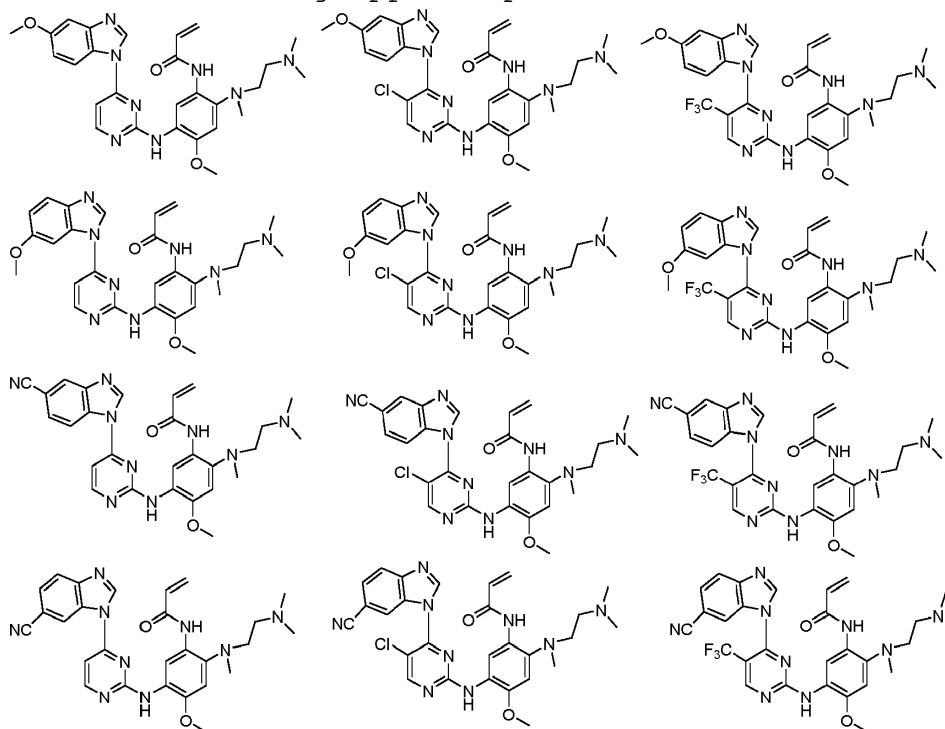


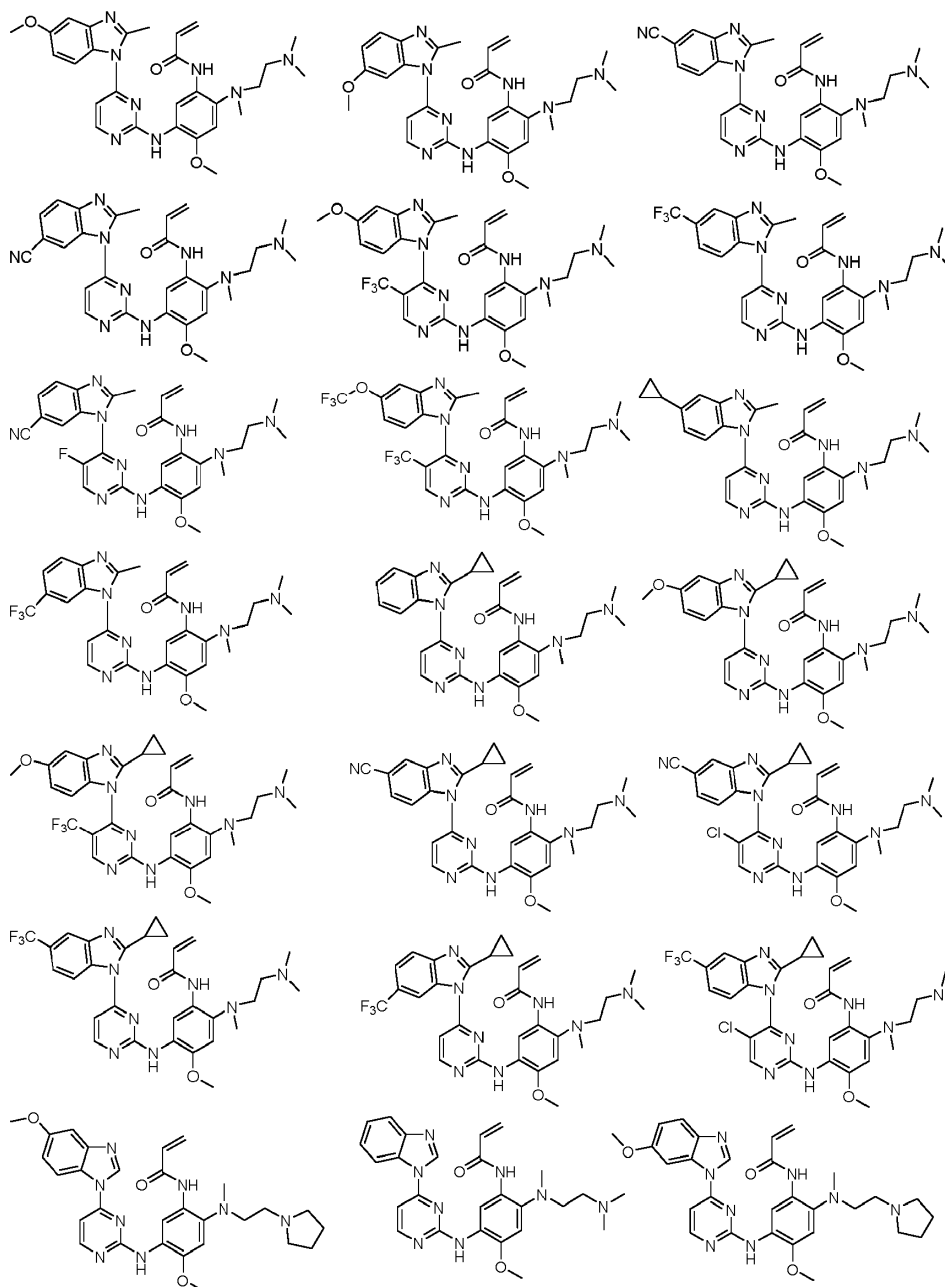


9. Il composto della formula (I), o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile di esso secondo la rivendicazione 7, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da un composto della formula (IVA1-6) e un composto della formula (IVA1-7):

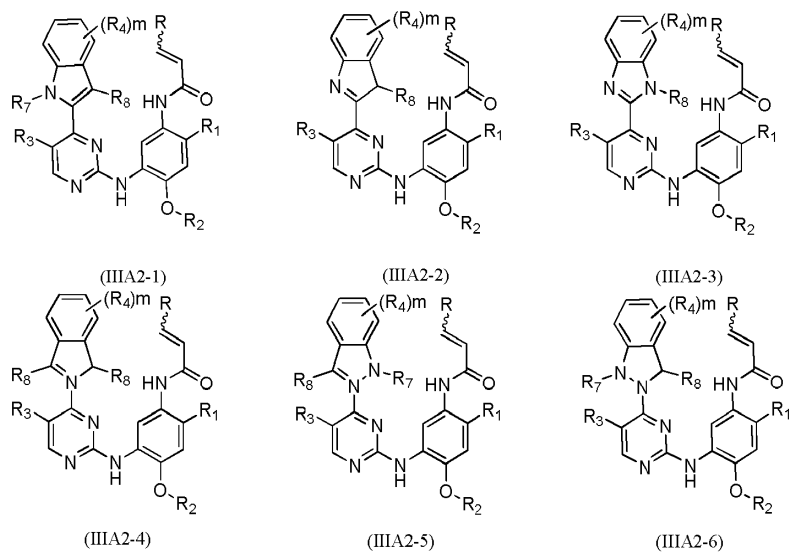


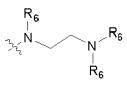
in cui R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile; R , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m e r sono come definito nella rivendicazione 1, preferibilmente dove il composto è selezionato dal gruppo composto da



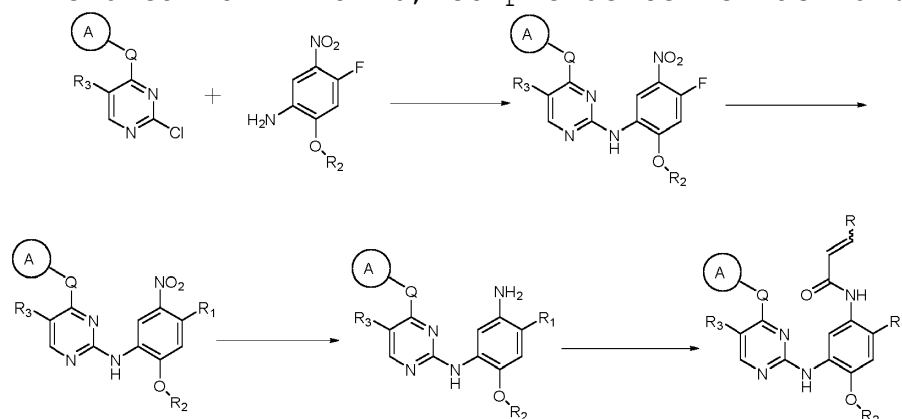


10. Il composto della formula (I), o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile di esso secondo la rivendicazione 2, in cui il composto è selezionato dal gruppo costituito da un composto della formula (IIIA2-1), un composto della formula (IIIA2-2), un composto della formula (IIIA2-3), un composto della formula (IIIA2-4), un composto della formula (IIIA2-5) e un composto della formula (IIIA2-6)



in cui R_2 è selezionato dal gruppo composto da metile, difluorometile e trifluorometile; R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono definiti nella rivendicazione 1, preferibilmente dove R_3 è selezionato dal gruppo composto da idrogeno, fluoro, cloro e trifluorometile; R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r e q sono come definiti nella rivendicazione 1, più preferibilmente in cui R_{R1} è .

11. Un processo per la preparazione del composto della formula (I), o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile di esso secondo una delle rivendicazioni 1 a 10, comprendente le fasi di:



in cui l'anello A, Q, X₁, X₂, X₃, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r and q sono come definito nella rivendicazione 1.

12. Una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace del composto di formula (I) o lo stereoisomero o il sale farmaceuticamente accettabile, secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, e un vettore farmaceuticamente accettabile.

13. Composto della formula (I), o lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, o la composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 12 per l'uso nel trattamento di una malattia mediata dall'attività del mutante EGFR e l'attività del mutante attivato dalla delezione dell'esone 19, preferibilmente, dove il mutante EGFR è selezionato dal gruppo costituito dal mutante EGFR- L858R e EGFR-T790M dove il composto della formula (I), lo stereoisomero o il suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, o la composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 12 è per l'uso come medicinale nel trattamento del cancro, preferibilmente in cui il cancro è selezionato dal gruppo costituito da cancro ovarico, can-

cro cervicale, cancro coloretale, cancro al seno, cancro pancreatico, glioma, glioblastoma, melanoma, cancro alla prostata, leucemia, linfoma, linfoma non-Hodgkin, cancro gastrico, cancro ai polmoni, carcinoma epatocellulare, cancro gastrico, tumore stromale gastrointestinale (GIST), cancro alla tiroide, colangiocarcinoma, cancro endometriale, cancro renale, linfoma anaplastico a grandi cellule, leucemia mieloide acuta (AML), mieloma multiplo, melanoma e mesotelioma; preferibilmente il cancro ai polmoni non a piccole cellule.
