

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 864**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2012 PCT/EP2012/055216**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12127032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012 E 12710277 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2688883**

54 Título: **Derivados de pirimidina**

30 Prioridad:

**24.03.2011 EP 11159589**  
**17.11.2011 EP 11189572**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.10.2016**

73 Titular/es:

**NOVIGA RESEARCH AB (100.0%)**  
**Vårvägen 3**  
**146 52 Tullinge, SE**

72 Inventor/es:

**HÖGBERG, MARITA;**  
**DAHLSTEDT, EMMA;**  
**SMITT, OLOF y**  
**JOHANSSON, TOMMY**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 587 864 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de pirimidina

**campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina, a métodos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades, incluyendo el cáncer.

**Antecedentes de la invención**

10 El cáncer es una enfermedad importante y a menudo letal. Por consiguiente, el desarrollo de nuevas terapias para el cáncer es un proceso continuo de la máxima importancia. La mayoría de los cánceres están presentes como tumores sólidos, tales como cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de próstata, mientras que otros representan neoplasias malignas hematológicas y linfoides, tales como leucemias y linfomas.

15 Una diana molecular importante para la quimioterapia del cáncer es la tubulina. Los fármacos diana en esta terapia interrumpen la segregación de los cromosomas mediada por el huso de microtúbulos, detienen a las células tumorales en división y posteriormente inducen la apoptosis. Los fármacos existentes se dirigen a los microtúbulos mediante dos mecanismos diferentes, por ejemplo, moléculas de tipo taxano (que estabilizan la tubulina) y varios alcaloides de la vinca (desestabilizadores). La potencia, eficacia, y uso generalizado de estos agentes de origen natural en una diversidad de cánceres, por ejemplo, de mama, ovario, próstata, pulmón, leucemias, y linfomas, atestiguan la importancia de la tubulina y su papel en el crecimiento del cáncer. Los derivados y análogos de estos compuestos vegetales se aíslan o sintetizan continuamente para hallar agentes anticáncer eficaces. Para ejemplos de nuevos inhibidores de la polimerización de la tubulina, véanse, por ejemplo, los documentos WO 2009/070645, US 2010/0279410, Mahindroo, N. et al.; Expert Opin. Ther. Patents 2006, 16, 647-691, Carlson, R.; Expert Opin. Ther. Patents 2007, 17, 707-722 y Chen, S-M. et al.; Expert Opin. Investig. Drugs 2010, 19, 329-343.

25 En la clínica, la quimioterapia para el cáncer se usa en un intento de curar o paliar la enfermedad. En la mayoría de los casos, esta terapia se suministra en forma de quimioterapia combinada, es decir, cuando se usan juntos dos o más fármacos que tienen diferentes modos de acción para optimizar el efecto en las células cancerosas y para minimizar los efectos secundarios. Los resultados obtenidos con la quimioterapia varían según el tipo de tumor. Algunos tumores son muy sensibles y el tratamiento tiene una elevada probabilidad de dar lugar a resultados del tratamiento beneficiosos, incluyendo la cura de la enfermedad. Los ejemplos de este tipo de tumores son leucemias agudas, linfomas malignos, cáncer de testículos, coriocarcinomas y tumor de Wilms. Otros tipos de quimioterapia para el cáncer pueden dar como resultado una paliación eficaz y una prolongación de la supervivencia. Los ejemplos de dichos tumores son cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de vejiga, mieloma múltiple y leucemias crónicas de tipo tanto linfático como mieloide. Los tumores primarios resistentes a fármacos que responden mal a la quimioterapia clásica incluyen glioma maligno, melanoma, cáncer de próstata, sarcomas, y tumores gastrointestinales distintos de los cánceres colorrectales (por ejemplo, DeVita, Hellman, y Rosenberg; Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8ª Edición ISBN: 978-0-7817-7207-5).

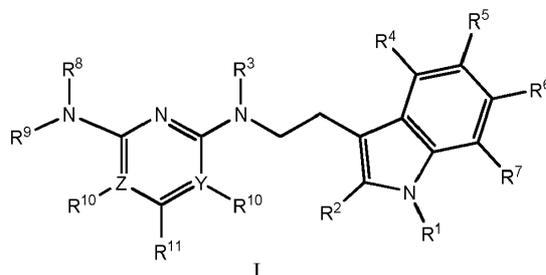
40 Durante la última década, se ha dedicado un gran interés a fármacos dirigidos a moléculas diana específicas. Las moléculas que regulan la proliferación y la muerte celular, tales como tirosina cinasas receptoras (RTK) para factores de crecimiento, se encuentran entre las dianas para este tipo de estrategia terapéutica. Actualmente se usan en la práctica clínica dos clases de compuestos que se dirigen a los RTK: anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina cinasa. Las primeras terapias dirigidas aprobadas fueron trastuzumab, un anticuerpo monoclonal contra HER2, para el tratamiento de cáncer de mama metastásico e imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa de molécula pequeña que se dirige a BCR-Abl, en la leucemia mieloide crónica. A pesar de los buenos resultados del tratamiento, muchos de los pacientes tratados han desarrollado resistencia al fármaco, a menudo debido a la activación de vías de RTK alternativas. Actualmente existe la idea general de que las moléculas que interfieren simultáneamente con múltiples RTK pueden ser más eficaces que los agentes de una sola diana. Existen algunos fármacos recientemente aprobados, tales como sorafenib y sunitinib, que aparentemente se dirigen a múltiples vías y podrían servir como representantes de esta nueva generación de fármacos anticáncer (véase, por ejemplo, Gossage, L. et al; Clin. Cancer. Res. 2010, 16, 1973-1978).

50 Determinados compuestos de pirimidina y su uso potencial en el tratamiento del cáncer se divulgan en, por ejemplo, los documentos WO2003/030909, WO2003/059913, WO2003/063794, WO2004/056807, WO2004/056786, WO2006/133426, WO2007/085833, WO2008/128231, WO2009/063240, WO2009/071535, US2009/142832, EP1506960 y WO2007/071455.

55 Lo que se necesita en la técnica son fármacos dirigidos que funcionen de manera específica, que sean selectivos para eliminar subpoblaciones de células implicadas en la supervivencia y progresión tumoral. La presente invención proporciona nuevos compuestos de pirimidina que tienen una actividad antiproliferativa sorprendentemente eficaz. Por tanto, estos nuevos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como el cáncer.

**Descripción de la invención**

Se divulga un compuesto de fórmula I o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

5 Z representa carbono o nitrógeno;

Y representa carbono o nitrógeno, en donde uno de Z e Y representa nitrógeno;

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

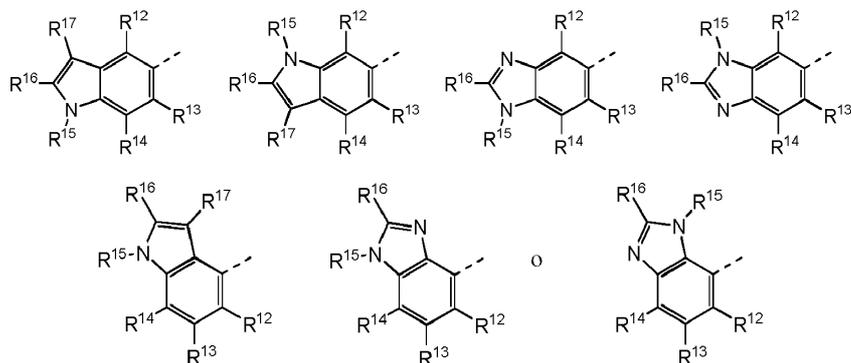
R<sup>2</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, y (CO)OH;

10 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH(CO) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO)OH, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO)N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(CO)OH, Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(CO)NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(CO)N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, NH(CO) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NHSO<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]SO<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), SH, Salquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y SO<sub>2</sub>N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona entre hidrógeno, amino, y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) cuando Z o Y es carbono;

20 R<sup>11</sup> se selecciona entre hidrógeno, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO)OH, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO)N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, (CO) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), heterociclil (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, NH(CO) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NHSO<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]SO<sub>2</sub> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y SO<sub>2</sub>N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> representa



25 R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)];

R<sup>15</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

30 R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(CO)OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(CO)NH<sub>2</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(CO)NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(CO)N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-NH(CO) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO)OH, (CO)NH<sub>2</sub>, (CO)NH alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO)N[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]<sub>2</sub>, (CO) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO) heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), y heterociclil (CO)(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En la presente invención, se incluyen ésteres, tal como cuando R<sup>16</sup> es (CO)OH, también se incluyen ésteres de los mismos, tales como (CO)OCH<sub>3</sub> y (CO)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.

En una realización de este aspecto, R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

En otra realización de este aspecto, R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo.

5 En otra realización de este aspecto, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>8</sup> representan hidrógeno.

En otra realización de este aspecto, Z representa carbono e Y representa nitrógeno.

En otra realización de este aspecto, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heterocíclico (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), y OCF<sub>3</sub>.

En otra realización de este aspecto, R<sup>5</sup> representa Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

10 En otra realización de este aspecto, R<sup>5</sup> se selecciona entre metoxi, etoxi, y propoxi.

En otra realización de este aspecto, R<sup>10</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y NH<sub>2</sub>.

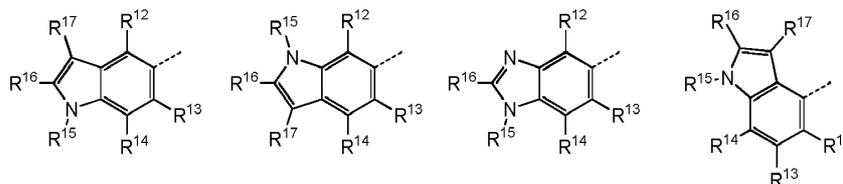
En otra realización de este aspecto, R<sup>10</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otra realización de este aspecto, R<sup>10</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo.

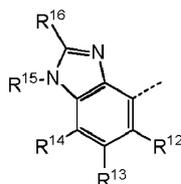
15 En otra realización de este aspecto, R<sup>11</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO)NH<sub>2</sub>, y heterocíclico (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otra realización de este aspecto, R<sup>11</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo.

En otra realización de este aspecto, R<sup>9</sup> se selecciona entre

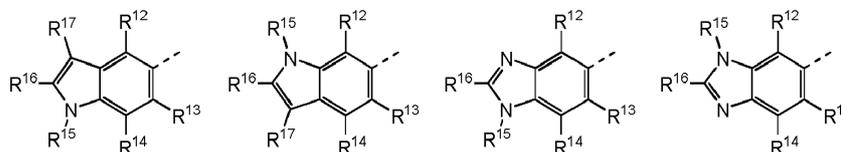


y

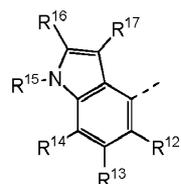


20

En otra realización de este aspecto, R<sup>9</sup> se selecciona entre



y



25 En otra realización de este aspecto, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, y R<sup>14</sup> representan hidrógeno.

En otra realización de este aspecto, R<sup>15</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo.

En otra realización de este aspecto, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, y (CO)OH.

En otra realización de este aspecto, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, y (CO)OH.

- 5 En otra realización de este aspecto, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH.

En otra realización de este aspecto, R<sup>16</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, y (CO)OH.

En otra realización de este aspecto, cuando R<sup>16</sup> es (CO)OH, también se incluyen ésteres de los mismos, tal como (CO)OCH<sub>3</sub> y (CO)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.

- 10 En otra realización de este aspecto, R<sup>16</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH.

En otra realización de este aspecto, R<sup>16</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

En otra realización de este aspecto, R<sup>17</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo.

En otra realización de este aspecto, Y representa carbono y Z representa nitrógeno.

En otra realización de este aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula I, en donde

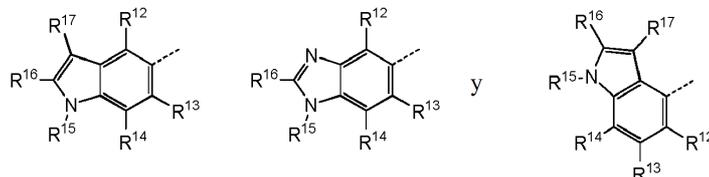
- 15 Z representa carbono e Y representa nitrógeno;

R<sup>1</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, y R<sup>17</sup> representan hidrógeno;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, y Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>9</sup> se selecciona entre



20

R<sup>15</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo; y

R<sup>16</sup> representa hidrógeno, metilo, e hidroximetilo.

En otra realización de este aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula I, en donde

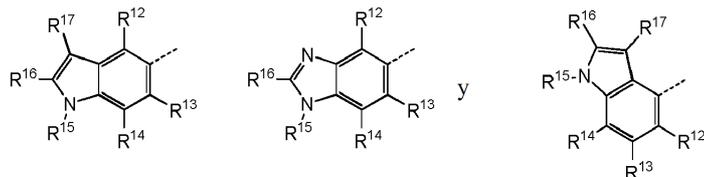
Z representa carbono e Y representa nitrógeno;

- 25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, y R<sup>14</sup> representan hidrógeno;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>15</sup>, y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

R<sup>5</sup> se selecciona entre metoxi y etoxi;

R<sup>9</sup> se selecciona entre



30

y;

R<sup>16</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, e hidroximetilo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, seleccionándose dicho compuesto entre:

- $N^2$ -[2-(1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
5  $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -{2-[5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-indol-3-il]etil}pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -{2-[5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]etil}pirimidin-2,4-diamina;  
3-[2-[4-(2-metil-1*H*-indol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino]etil]-1*H*-indol-5-ol;  
 $N^2$ -[2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
10  $N^2$ -[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(1,2-dimetil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
15 (5-{2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino}-1*H*-indol-2-il)metanol;  
5-[2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino]-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo;  
5-[2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino]-1*H*-indol-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo;  
 $N^4$ -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
20  $N^4$ -(1*H*-indol-6-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(1*H*-indol-4-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -[2-(1*H*-indol-3-il)etil]- $N^2$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^2$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -[2-(1*H*-indol-3-il)etil]- $N^2$ -(1*H*-indol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
25  $N^4$ -[2-(1*H*-indol-3-il)etil]- $N^2$ -(1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-(2-metil-1*H*-indol-5-ilamino)pirimidin-4-carboxamida;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-5-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina; y  
30  $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina;

y un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, seleccionándose dicho compuesto entre:

- $N^2$ -[2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-propoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
35  $N^2$ -[2-(5-isopropoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5,6-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(1,2-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
5  $N^2$ -[2-(5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
[5-(2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil][metil]amino)pirimidin-4-ilamino)-1*H*-indol-2-il]metanol;  
(5-{2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino}-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol;  
10  $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina; y  
 $N^4$ -(1,2-dimetil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -metilpirimidin-2,4-diamina;  
y un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, seleccionándose dicho compuesto entre:

- [5-({2-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-il}amino)-1*H*-indol-2-il]metanol;  
15  $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metilindol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metilindol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
20  $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
3-[2-({4-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-2-il}amino)etil]-1*H*-indol-5-ol;  $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metilindol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(1,2-dimetilindol-4-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-bencimidazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
25  $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-bencimidazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^2$ -(1-metilindol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
2-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)amino]pirimidin-4-carboxamida;  
6-[(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)amino]-2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-carboxamida;  
2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-4-carboxamida;  
30 2-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-4-carboxamida;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metilindol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina; y  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4,5-triamina;  
y un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, para su uso en terapia.

- 35 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre leucemia, linfoma, mieloma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, y glioma.

Los compuestos de la invención parecen inhibir la polimerización de la tubulina y/o inducir apoptosis. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde es beneficiosa la inhibición de la polimerización de la tubulina, en donde dicha enfermedad se selecciona entre leucemia, linfoma, mieloma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, y glioma. En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, en la fabricación de un medicamento y composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, en la fabricación de un medicamento y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un cáncer seleccionado entre leucemia, linfoma, mieloma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, y glioma.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, junto con diluyentes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los nombres de los compuestos en la presente solicitud se generaron acorde con la IUPAC mediante ChemBioDraw Ultra versión 11.0.

Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula I que son útiles para su uso en medicina son aquellas en donde un contraión o un disolvente asociado sea farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, se encuentran dentro del ámbito de la presente invención las sales y solvatos que tengan contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables. Por el término "derivado fisiológicamente funcional" se entiende un derivado químico de un compuesto de fórmula I que tenga la misma función fisiológica que el compuesto libre de fórmula I, por ejemplo, que sea convertible en el organismo al mismo. Los ésteres y amidas son ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales.

Un compuesto que, tras su administración al receptor, sea capaz de convertirse en un compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente, o un metabolito o resto activo del mismo, se conoce como un "profármaco". Un profármaco puede, por ejemplo, convertirse dentro del organismo, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la serie A. C. S. Symposium (1976); "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sustituidos o sin sustituir, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos alquil o aril (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sulfónicos que están sustituidos o sin sustituir, por ejemplo con halógeno. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico, y glutámico, lisina, y arginina. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no sean en sí farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles como productos intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino, por ejemplo, aquellas de potasio y sodio, sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, aquellas de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, por ejemplo, dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o tri alquilamina inferior, por ejemplo, etil, *tert*-butil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetil propilamina, o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Pueden formarse además las sales internas correspondientes.

Los expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que pueden formarse muchos compuestos orgánicos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato".

Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se limite de otro modo en casos específicos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" significa grupos hidrocarburo saturados de cadena tanto lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, iso-butilo, y sec-butilo. Entre los grupos alquilo no ramificados, se prefieren los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, y *n*-butilo. Entre los grupos alquilo ramificados, pueden mencionarse los grupos iso-propilo, *t*-butilo, iso-butilo, y sec-butilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" significa el grupo O-alquilo, donde "alquilo" se usa tal como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, los grupos metoxi y etoxi. Otros ejemplos incluyen propoxi y butoxi, tales como iso-propoxi, n-propoxi, terc-butoxi, iso-butoxi y sec-butoxi.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren particularmente flúor, cloro y bromo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" significa un grupo cíclico de átomos de carbono en donde se reemplazan de uno a tres átomos de carbono por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, y dioxano.

10 Los compuestos de la invención pueden usarse en la profilaxis y tratamiento tal cual, o preferentemente en forma de una composición farmacéutica. Aunque es posible administrar solo el ingrediente activo, es preferible que esté presente en una formulación o composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, y un diluyente, excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable (citado de manera colectiva en la presente memoria como materiales "transportadores"). Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden adoptar la forma de una formulación farmacéutica, tal como se describe más adelante. Por tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I junto con excipientes convencionales.

15 Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes, tales como aquellos conocidos en la técnica; y los comprimidos de liberación inmediata pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa, y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes, y lubricantes, tales como aquellos conocidos en la técnica. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares. Los compuestos de fórmula I también pueden suministrarse a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, las pastillas comprimidas o los comprimidos criodesecados son formas ejemplares que pueden usarse. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan los presentes compuestos con diluyentes de rápida disolución, tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones excipientes de elevado peso molecular, tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión mucosal, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Para administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral pueden combinarse con un transportador oral no tóxico inerte farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares.

20 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral [incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa (bolo o infusión), e intraarticular], inhalación (incluyendo polvos de partículas finas o nieblas que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles a presión de dosis medida), nebulizadores o insufladores, rectal, intraperitoneal, y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual, e intraocular), aunque la ruta más adecuada puede depender de, por ejemplo, el estado y el trastorno del receptor.

25 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, píldoras o comprimidos, que contienen cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo, elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

30 Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeado, de forma opcional con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma suelta tal como de polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación

- prolongada puede lograrse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, en particular en el caso de liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos, tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también pueden administrarse de manera liposómica. Las formulaciones en dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, tal como se ha citado anteriormente en la presente memoria, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.
- 5 Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.
- 10 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocido en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que consta de uno o más ingredientes accesorios. Por lo general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, en caso necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.
- 15 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina (cefalina), fosfatidilserina, fosfatidilinositol, difosfatidilglicerol (cardiolipina) o fosfatidilcolina (lecitina).
- 20 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado)
- 25 requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, suero salino o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como polietilenglicol, etanol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica, u otros agentes dispersantes o humectantes adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico y Cremophor.
- 30 Los ejemplos de composiciones para administración nasal, de aerosol o por inhalación incluyen soluciones en suero salino que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, tales como aquellos conocidos en la técnica.
- 35 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los vehículos habituales, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicol. Dichos vehículos son típicamente sólidos a temperaturas normales, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- 40 Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, tal como sacarosa y goma arábica o de tragacanto y pastillas que comprenden el principio activo en una base, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica. Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico, tal como Plastibase (aceite mineral gelificada con polietileno).
- 45 La cantidad de principio activo que es necesaria para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, dependiendo del compuesto concreto, de la vía de administración, del sujeto sometido a tratamiento, incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del sujeto y de la función renal y hepática del sujeto, y del trastorno o enfermedad concreto que se esté tratando, así como de su gravedad. Un médico, veterinario o profesional de la salud experto habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para
- 50 prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.
- Las dosis orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día, y lo más preferentemente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para seres humanos adultos. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas
- 55 que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente de aproximadamente 1

- mg a aproximadamente 100 mg del principio activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o puede administrarse la dosis diaria total en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preferidos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal a mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidas para los expertos en la materia. Para su administración en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.
- 5 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del cáncer.
- Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse en la profilaxis y tratamiento de enfermedades, tales como el cáncer, enfermedades causadas por parásitos, enfermedades alérgicas, enfermedad de Crohn, enfermedades reumáticas, tuberculosis, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedades inflamatorias, esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson y enfermedades causadas por bacterias, virus y hongos.
- 15 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención tienen su aplicación particular en el tratamiento o la profilaxia de diversos trastornos proliferativos y tipos de cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de huesos, mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado piel, cabeza, de cuello, tiroides, paratiroides, y las formas metastásicas de los mismos. Los trastornos proliferativos de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal, carcinoma lobular *in situ*, y cáncer de mama metastásico. Los trastornos proliferativos de la piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, y sarcoma de Kaposi. Los trastornos proliferativos del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma de pulmón microcítico o no microcítico, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar, y mesotelioma maligno. Los trastornos proliferativos del cerebro incluyen, pero sin limitación, glioma del tronco cerebral e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, tumores ependimales, tumores oligodendrogiales, meningiomas y tumores neuroectodérmicos y pineales. Los trastornos proliferativos de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata, testicular y de pene. Los trastornos proliferativos de los órganos reproductivos femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer uterino, de cuello de útero, de ovario, vaginal y vulvar, sarcoma uterino, y tumor de células germinales ováricas. Los trastornos proliferativos del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer anal, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, de estómago, pancreático, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivales. Los trastornos proliferativos del hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, y cáncer de hígado primario. Los trastornos proliferativos del ojo incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular, retinoblastoma, y rhabdomyosarcoma. Los trastornos proliferativos de la cabeza incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, de labio, oral y del seno paranasal metastásico.
- 20 Los trastornos proliferativos de linfomas incluyen, pero sin limitación, linfomas de células T y B, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central. La leucemia incluye, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, y tricoleucemia. Los trastornos proliferativos de tiroides incluyen, pero sin limitación, cáncer de tiroides, timoma, y timoma maligno. Los trastornos proliferativos del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de riñón y cáncer de vejiga. Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.
- 30 Preferentemente, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención tienen su aplicación particular en el tratamiento o profilaxis de los siguientes: cáncer de mama, leucemia, cáncer de pulmón, mieloma, linfoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, y glioma.
- Aunque puede usarse un compuesto de la invención solo, también es posible usar los compuestos en combinación entre sí, en combinación con radioterapia, o en combinación con otros agentes anticáncer. Las diversas clases de compuestos anticáncer y antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados anticáncer de la camptotecina, agentes anticáncer de origen vegetal, antibióticos, enzimas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de la tubulina, inhibidores de tirosina cinasa, hormonas y antagonistas de hormonas, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes anticáncer. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, mitobronitol, ranimustina, nimustina, temozolomida, y carmustina; los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, fludarabina, mercaptopurina, tioguanina, y azatioprina; los ejemplos de derivados de la camptotecina incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán, y camptotecina; los ejemplos de agentes de origen vegetal incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina, docetaxel, paclitaxel, y colchicinas; los ejemplos de antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicina D, daunorrubicina, y bleomicina. Un ejemplo de enzima eficaz como agente antineoplásico incluye L-asparaginasa. Los ejemplos de compuestos de coordinación incluyen, pero sin limitación, cisplatino y
- 50  
55  
60

carboplatino; los ejemplos de inhibidores de la tubulina incluyen, pero sin limitación, los agentes de origen vegetal mencionados anteriormente; los ejemplos de inhibidores de tirosina cinasa incluyen, pero sin limitación, gefitinib, imatinib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, y pazopanib; los ejemplos de hormonas y compuestos relacionados con las hormonas incluyen, pero sin limitación, prednisona, dexametasona, formestano, aminoglutetimida, anastrozol, caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona y tamoxifeno; los ejemplos de interferones incluyen pero sin limitación, interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ -1a, e interferón  $\gamma$ -n1; los ejemplos de modificadores de la respuesta biológica incluyen, pero sin limitación, krestina, lentinano, sizofirano, picibanil, y ubenimex. Los ejemplos de otros agentes anticáncer incluyen, pero sin limitación, mitoxantrona, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, leuprorrelina, flutamida, y aldesleucina.

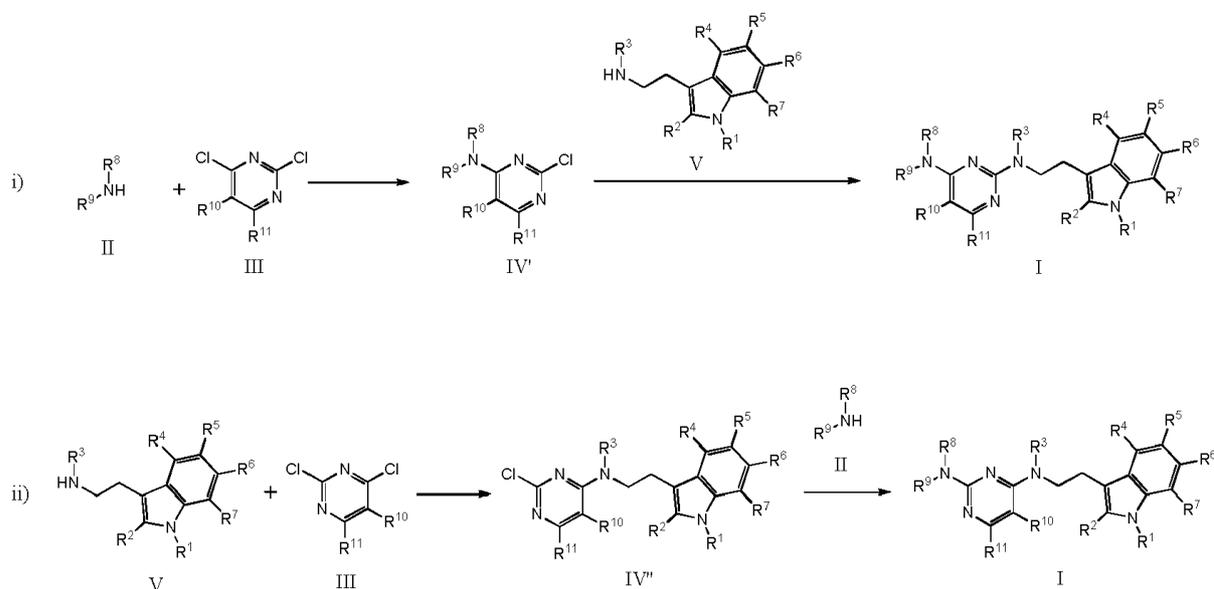
Pueden preverse varias rutas sintéticas para los compuestos de la presente invención por cualquier experto en la materia y las posibles rutas sintéticas descritas a continuación no limitan la invención.

### Procedimientos para sintetizar compuestos de fórmula general I

#### Método A

- 15 Se disolvió la amina apropiada (II o V) en isopropanol (0,2 g/ml). Se añadieron 1,1 equiv. de pirimidina (III) y 1,2 equiv. de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y la mezcla se agitó a temperaturas entre 25 °C y 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/MeOH 9:1 y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, y salmuera. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc, EtOAc y/o EtOAc/MeOH como eluyente para dar el intermedio (IV' o IV'').
- 20 El intermedio (IV' o IV'') se disolvió en etilenglicol (0,2 g/ml, en algunos casos, se usó NMP solo o como codisolvente para disolver completamente los reactivos) y se añadieron 1,3 equiv. de amina (II o V) y 1,3 equiv. de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Entonces se agitó la mezcla a temperaturas entre 100 y 150 °C durante 1-3 h. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc/MeOH 9:1 y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, y salmuera. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc, EtOAc, EtOAc/MeOH/TEA y/o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH como eluyente para dar el compuesto de fórmula I. Este procedimiento se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1



- 30 Los compuestos de los ejemplos 1 - 14, 16 - 21, 26 - 29, 47 - 58, 73 - 78, 79 - 83, y 85 - 88 se sintetizaron mediante la vía del método A (i), y los compuestos de los ejemplos 22 - 25 y 85 se sintetizaron mediante la vía del método A (ii) (tal como se expone en el esquema 1). Los compuestos de los ejemplos 15, 59, 60, y 72 se sintetizaron mediante la vía del método A (i), pero protegidos adicionalmente mediante siliación (cloruro de *t*-butildimetilsililo, imidazol, DMF) después de la primera etapa y desprotegidos (fluoruro de tetrabutilamonio, THF) después de la segunda etapa. Los compuestos de los ejemplos 61 y 62 se sintetizaron mediante la vía del método A (i), pero alquilados adicionalmente (de acuerdo con el esquema 3) después de la primera etapa. El compuesto del ejemplo 90 se sintetizó mediante la vía del método A (i), pero se tuvo que efectuar una etapa de reducción adicional del intermedio 99 (hidrogenación sobre Pd/C al 10 % en metanol). R<sup>1</sup> - R<sup>11</sup> son como se definen en la fórmula I.

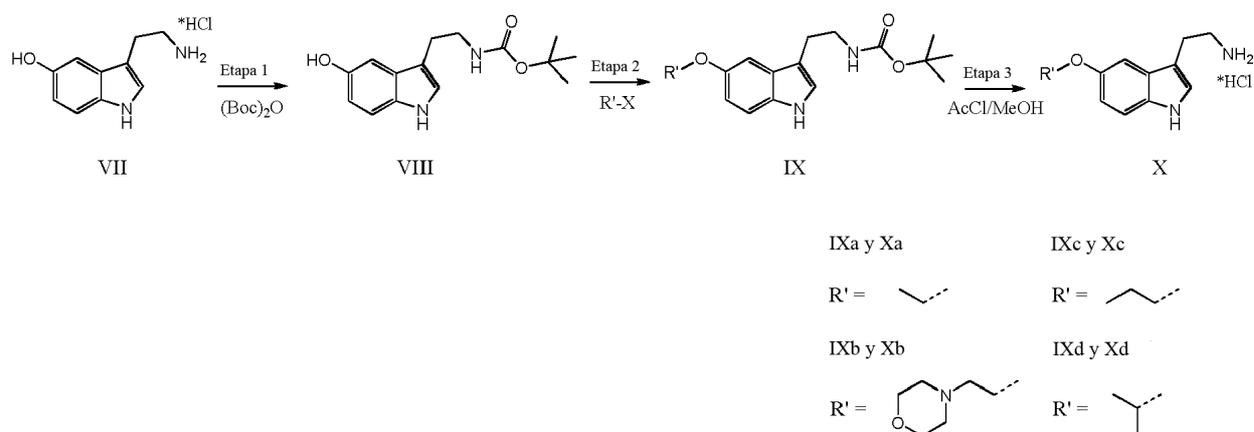


mezcla se agitó a 60-90 °C durante 1-5 días. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona o heptano/ EtOAc como eluyente para dar el derivado alquilado (IX).

- 5 Etapa 3: El derivado alquilado (IX) se disolvió en metanol (10 mg/ml), se añadió gota a gota a una solución de 10 equiv. de cloruro de acetilo en metanol a 0 °C y se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se añadió una porción pequeña de acetona y el precipitado se eliminó por filtración para dar la amina deseada en forma de una sal de clorhidrato (X).

Este procedimiento se ejemplifica en el esquema 4.

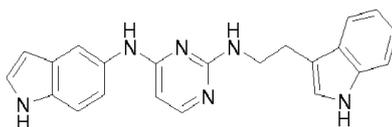
Esquema 4



- 10 Se produjeron derivados de triptamina de fórmula X mediante este procedimiento (tal como se expone en el esquema 4) y se usaron en la síntesis de los ejemplos 5, 6, 48, 49, 55, 58, 72, 74, 76, 78, 80, 83, 85, 88, y 90.

### Ejemplo 1

#### *N*<sup>2</sup>-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina

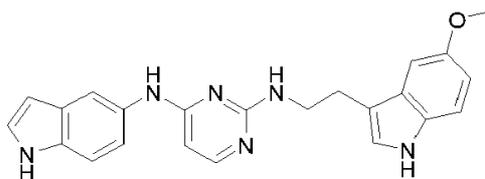


- 15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,77 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 3,60 (c, 2H), 3,00 (t, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 369,3 [M+H]<sup>+</sup>.

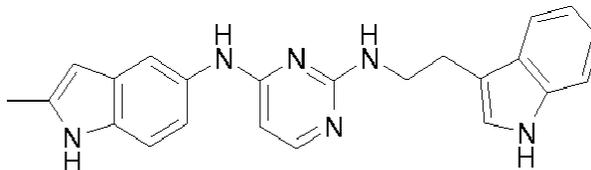
### Ejemplo 2

#### *N*<sup>4</sup>-(1*H*-indol-5-il)-*N*<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina



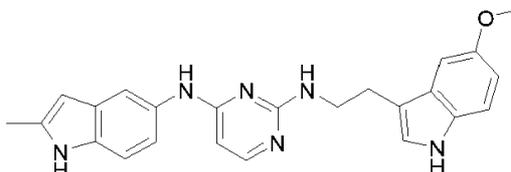
- 25 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,77 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,95 (t, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 399,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3** **$N^2$ -[2-(1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

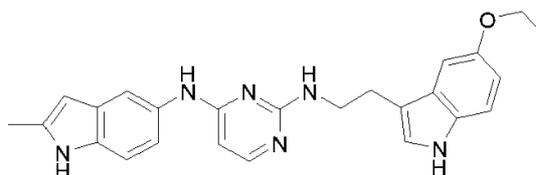
5  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 3H), 7,00 (t, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,54 (s a, 1H); 3,67 (c, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,41 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  383,2 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 4** **$N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

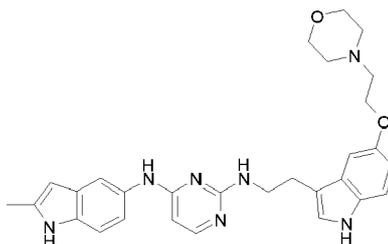
10  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  413,4 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 5** **$N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

20  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,56 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,57 (c, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  427,3 [M+H] $^+$ .

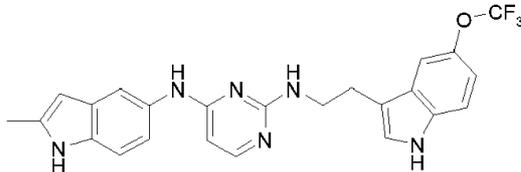
**Ejemplo 6** **$N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -[2-[5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-indol-3-il]etil] pirimidin-2,4-diamina**

25  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,56 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10-7,07 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,57 (m, 6H), 2,94 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 512,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7**

**N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)-N<sup>2</sup>-{2-[5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]etil}pirimidin-2,4-diamina**

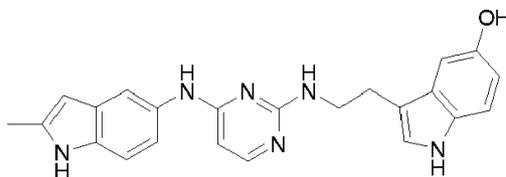


- 5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,93 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,26 (s a, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,57 (c, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 467,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8**

- 10 **3-{2-[4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino]etil}-1H-indol-5-ol**

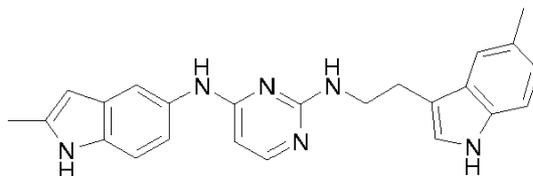


- <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (d, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,03 (s a, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,38 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 399,3 [M + H]<sup>+</sup>.

- 15 **Ejemplo 9**

**N<sup>2</sup>-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

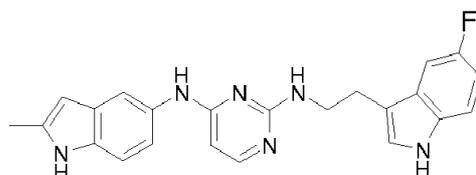


- 20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,56 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 3,58 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 397,3 [M + H]<sup>+</sup>.

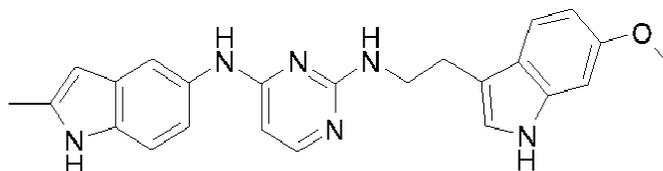
**Ejemplo 10**

**N<sup>2</sup>-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**



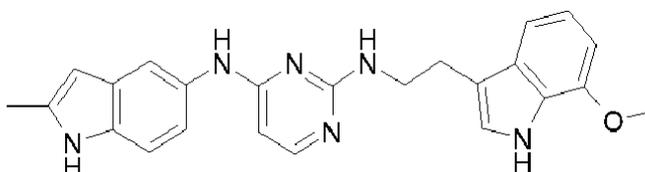
- 25 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,90 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,75 (s a, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,53 (s a, 1H), 5,90 (d, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 401,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11*****N*<sup>2</sup>-[2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

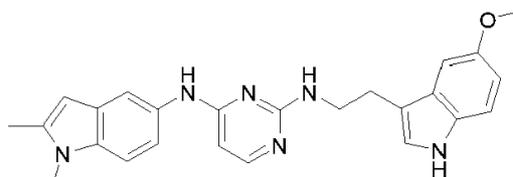
5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,56 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,17 (t, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 413,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12*****N*<sup>2</sup>-[2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

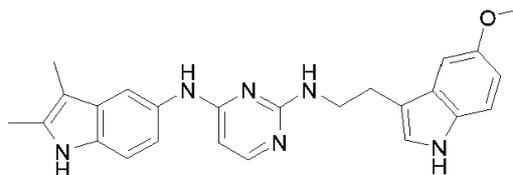
10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 413,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13*****N*<sup>4</sup>-(1,2-dimetil-1*H*-indol-5-il)-*N*<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina**

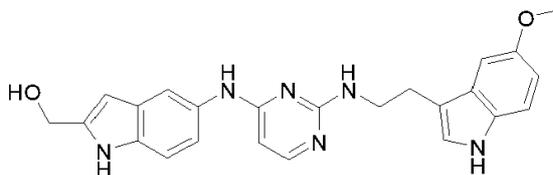
20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,45 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,23 (s a, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,37 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,3 [M+ H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14*****N*<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)-*N*<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina**

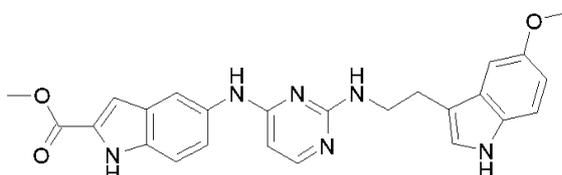
25 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,44 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,13-7,05 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,91 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15****(5-[2-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino]-1H-indol-2-il)metanol**

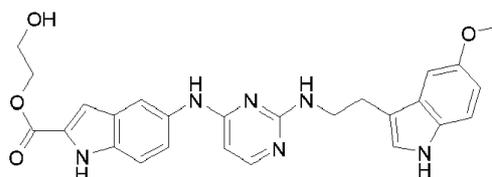
5  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,65 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,20 (t, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,95 (t, 2H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  429,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 16****5-[2-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino]-1H-indol-2-carboxilato de metilo**

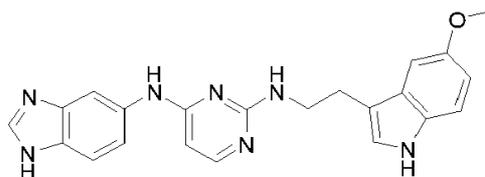
10  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  11,56 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,30 (t, 1H), 5,97 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 2,96 (t, 2H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  457,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 17****5-[2-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino]-1H-indol-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo**

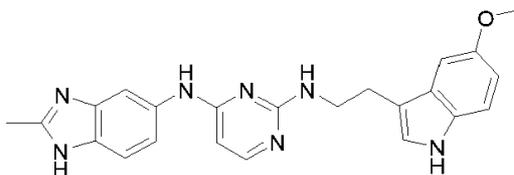
20  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  11,51 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 2,96 (t, 2H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  487,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 18** **$N^4$ -(1H-benzo[d]imidazol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina**

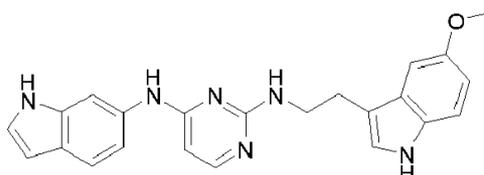
25  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  12,07 (br s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,88 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,29 (s a, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 2,95 (t, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  400,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 19** **$N^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

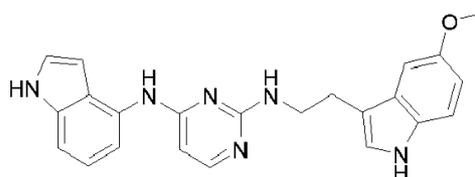
5  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  11,76 (br s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,75 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,26 (s a, 1H), 5,97 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,46 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  414,3 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo 20** **$N^4$ -(1H-indol-6-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina**

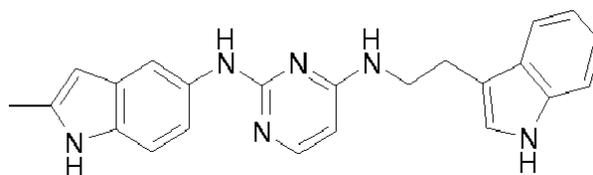
10  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,66 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 2,96 (t, 2H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  399,2 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo 21** **$N^4$ -(1H-indol-4-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina**

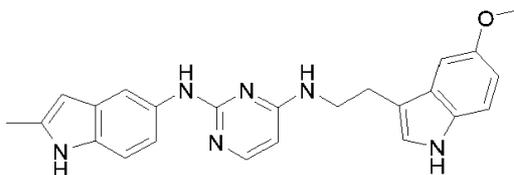
20  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,89 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,98 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,94 (t, 2H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  399,3 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo 22** **$N^4$ -[2-(1H-indol-3-il)etil]- $N^2$ -(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

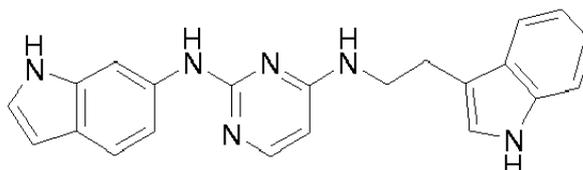
25  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (br s, 1H), 10,57 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,06 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 5,84 (d, 2H), 3,61 (s a, 2H), 2,96 (t, 1H), 2,30 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  383,3 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo 23****N<sup>4</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>2</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

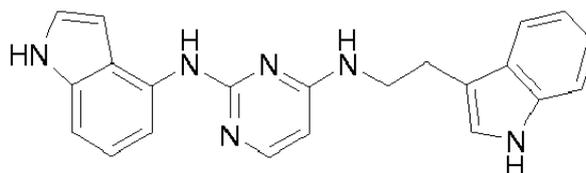
5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,48 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,34 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 413,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24****N<sup>4</sup>-[2-(1H-indol-3-il)etil]-N<sup>2</sup>-(1H-indol-6-il)pirimidin-2,4-diamina**

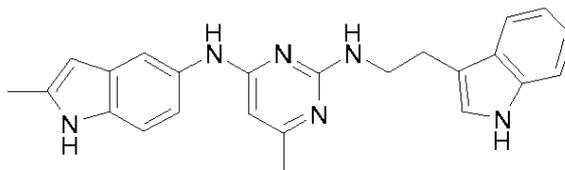
10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,82 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,65 (s a, 2H), 2,99 (t, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 369,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25****N<sup>4</sup>-[2-(1H-indol-3-il)etil]-N<sup>2</sup>-(1H-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina**

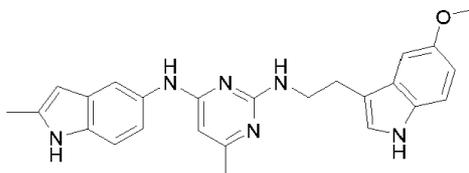
15 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24-7,07 (m, 6H), 7,03 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,82 (d, 1H), 4,85 (s a, 1H), 3,72 (s a, 2H), 3,10 (t, 2H).

20 MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 369,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 26****N<sup>2</sup>-[2-(1H-indol-3-il)etil]-6-metil-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

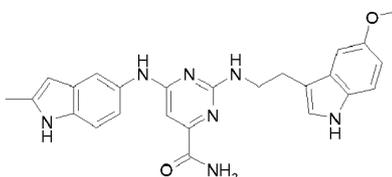
25 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,61 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,59 (c, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 397,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 27****N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-6-metil-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

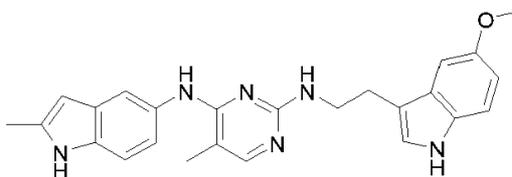
5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,55 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 28****2-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etilamino]-6-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-carboxamida**

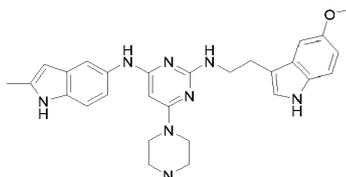
10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,60 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,99 (s a, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,34 (c, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 456,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29****N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-5-metil-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

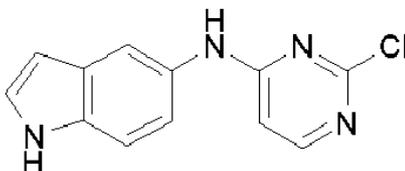
20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,51 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 5,95 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (c, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 30****N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina**

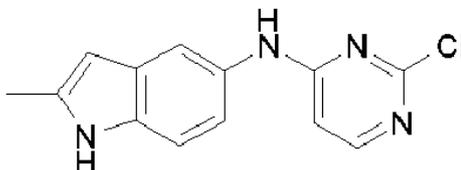
25 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,51 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,79 (t, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (c, 2H), 3,39 (t, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (t, 4H), 2,20 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 511,5 [M + H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 31****N-(1H-indol-5-il)-2-cloropirimidin-4-amina**

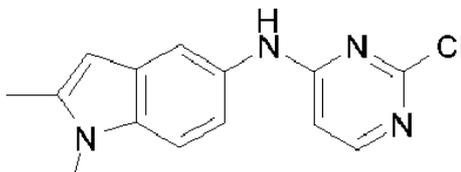
5  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,12 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,61 (s a, 1H), 6,42 (s, 1H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  245,3 [M + H] $^+$ .

**Intermedio 32****N-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-cloropirimidin-4-amina**

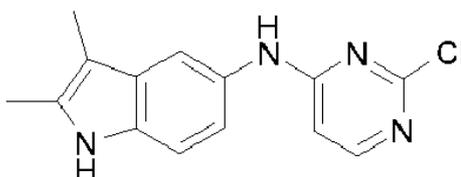
10  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,76 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  259,1 [M + H] $^+$ .

**Intermedio 33****N-(2-cloropirimidin-4-il)-1,2-dimetil-1H-indol-5-amina**

15  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  9,57 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

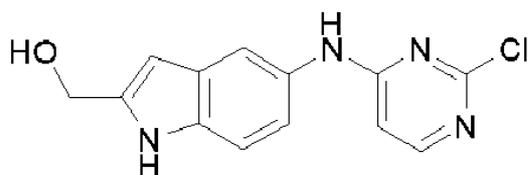
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  273,1 [M + H] $^+$ .

**Intermedio 34****20 N-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-1H-indol-5-amina**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,52 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  273,2 [M + H] $^+$ .

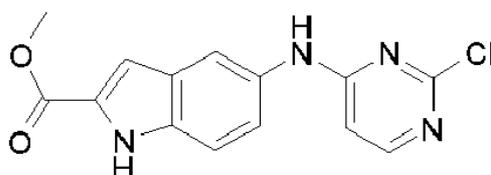
**25 Intermedio 35****[5-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]metanol**



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,84 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,62 (d, 2H).

**Intermedio 36**

5 **5-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxilato de metilo**

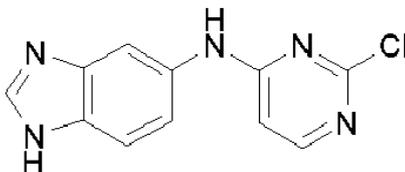


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  11,76 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,89 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  303,1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

10 **Intermedio 37**

**N-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-benzof[imidazol-5-amina**

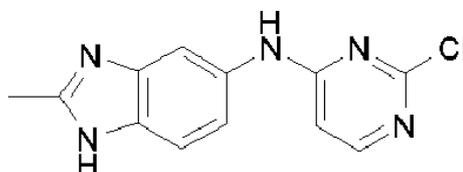


$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,38 (br s, 1H), 10,00 (s a, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,71 (d, 1H).

15 MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  246,1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**Intermedio 38**

**N-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-benzof[imidazol-5-amina**

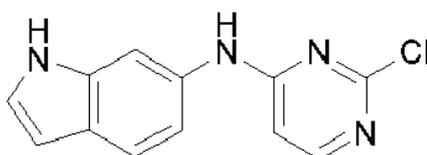


20  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  12,01 (s, 1H), 9,72 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 2,48 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  260,1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**Intermedio 39**

**N-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol-6-amina**

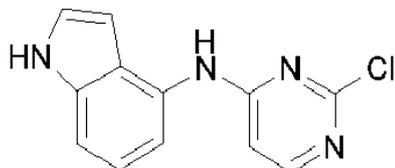


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,13 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,39 (d, 1H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  245,1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**Intermedio 40**

5 *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-1*H*-indol-4-amina

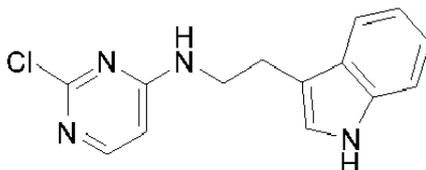


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  11,06 (br s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,48 (s, 1H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  245,1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

10 **Intermedio 41**

*N*-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2-cloropirimidin-4-amina

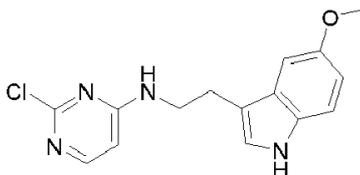


$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,66 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,96 (t, 2H).

15 MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  273,2 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**Intermedio 42**

2-cloro-*N*-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-4-amina

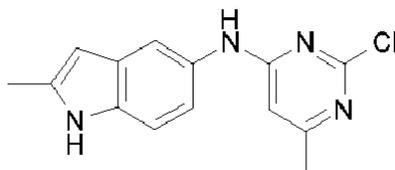


20  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,50 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s a, 2H), 2,93 (t, 2H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  303,1 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

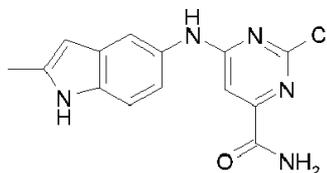
**Intermedio 43**

*N*-(2-metil-1*H*-indol-5-il)-2-cloro-6-metilpirimidin-4-amina



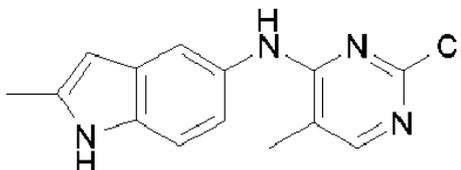
25  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,43 (br s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  273,2 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**Intermedio 44****2-cloro-6-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-carboxamida**

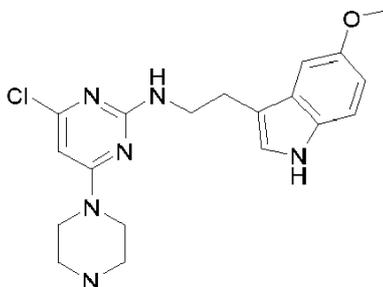
5  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 105 °C)  $\delta$  10,68 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  302,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Intermedio 45****N-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-2-metil-1H-indol-5-amina**

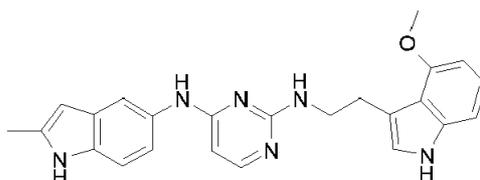
10  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,11 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  273,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Intermedio 46****4-cloro-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-amina**

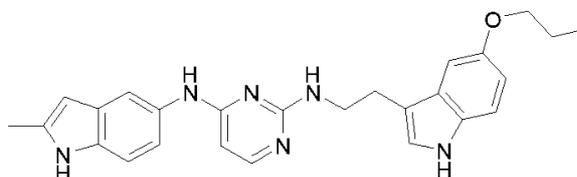
15  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,62 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,13-6,96 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,06 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s a, 4H), 3,46 (c, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,31 (t, 4H), 2,19 (m, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  401,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 47****20 N<sup>2</sup>-[2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

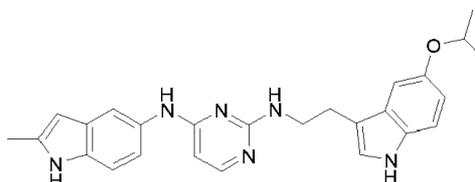
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 105 °C)  $\delta$  10,51 (br s, 1H), 10,48 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,98-6,94 (m, 3H), 6,45 (dd, 1H), 5,98 (s a, 2H), 5,89 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

25 MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  413,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 48*****N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)-*N*<sup>2</sup>-[2-(5-propoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina**

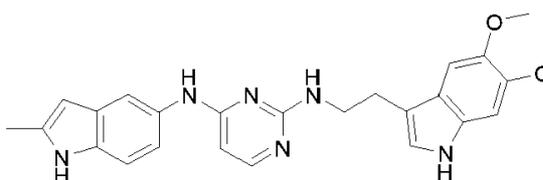
5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,56 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,56 (c, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,71 (dt, 2H), 0,98 (t, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 441,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49*****N*<sup>2</sup>-[2-(5-isopropoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

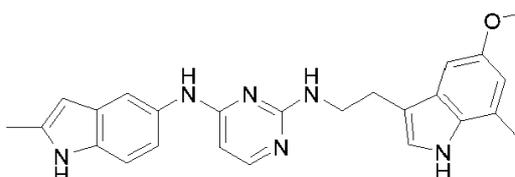
10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,56 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,91 d, 1H), 4,46 (c d, 1H), 3,56 (c, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,25 (d, 6H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 441,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 50*****N*<sup>2</sup>-[2-(5,6-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

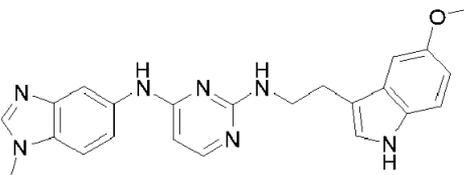
20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,56 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,20 (s a, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 443,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51*****N*<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

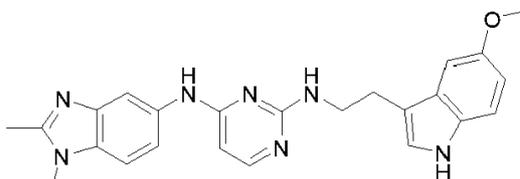
25 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,56 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,5 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 52****N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

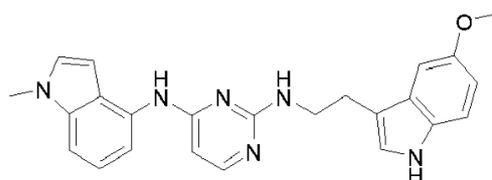
5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,44 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,34 (s a, 1H), 5,99 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,95 (t, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 414,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 53****N<sup>4</sup>-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina**

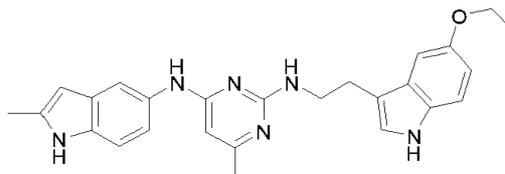
10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,44 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,30 (s a, 1H), 5,96 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,51 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 428,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 54****N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(1-metil-1H-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina**

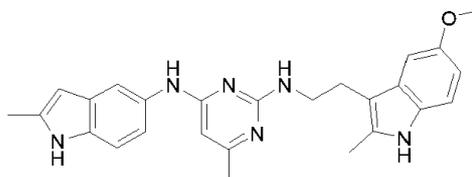
20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,45 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,31 (s a, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,94 (t, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 413,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55****N<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)etil]-6-metil-N<sup>4</sup>-(metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

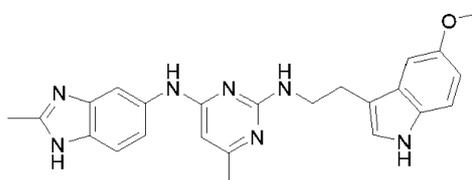
25 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,56 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,11-7,05 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,16 (s a, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,00 (c, 2H), 3,57 (c, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 441,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56****N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etil]-6-metil-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

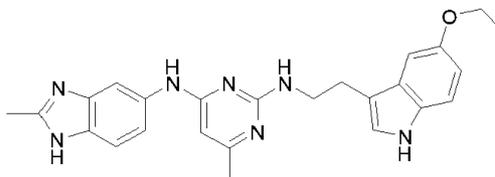
5 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,59 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,16 (s a, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (c, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 441,3 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 57****N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-6-metil-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

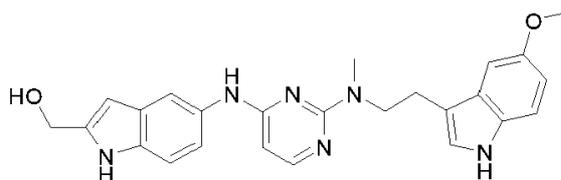
10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (br s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,73-3,69 (m, 5H), 3,03 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 428,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58****15 N<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)etil]-6-metil-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

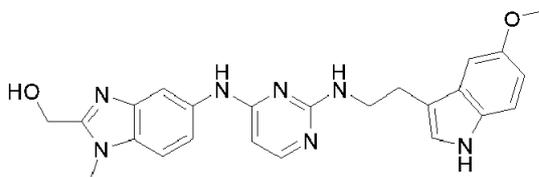
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (br s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 442,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**20 Ejemplo 59****[5-(2-[[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil][metil]amino]pirimidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]metanol**

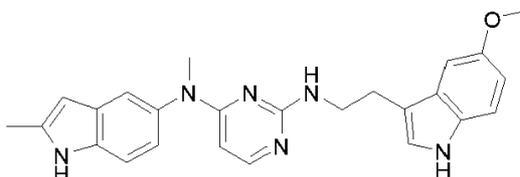
25 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,63 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,97 (t, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 443,4 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 60****(5-[2-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino]-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol**

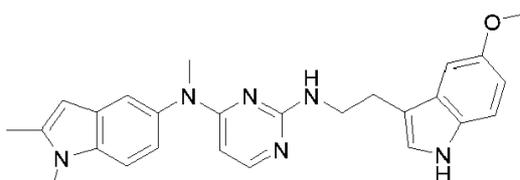
5  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,44 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,32 (s a, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,32 (t, 1H), 4,72 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,97 (t, 2H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  444,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 61** **$\text{N}^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]- $\text{N}^4$ -metil- $\text{N}^4$ -(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina**

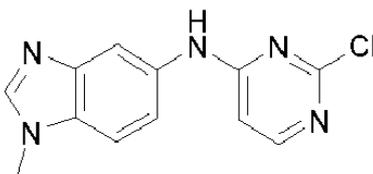
10  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,85 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,26 (s a, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,41 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  427,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

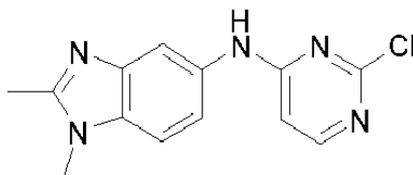
**Ejemplo 62** **$\text{N}^4$ -(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)- $\text{N}^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]- $\text{N}^4$ -metilpirimidin-2,4-diamina**

20  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,51 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,52 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 2,43 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  441,4  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

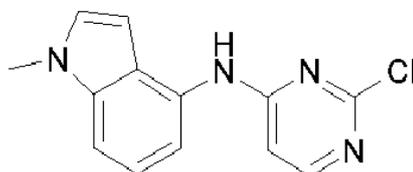
**Intermedio 63** **$\text{N}$ -(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina**

25  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  9,77 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,84 (s, 3H).

**Intermedio 64****N-(2-cloropirimidin-4-il)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina**

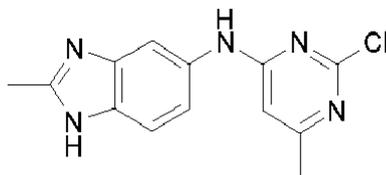
5  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  9,71 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  274,2 [M + H] $^+$ .

**Intermedio 65****N-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-indol-4-amina**

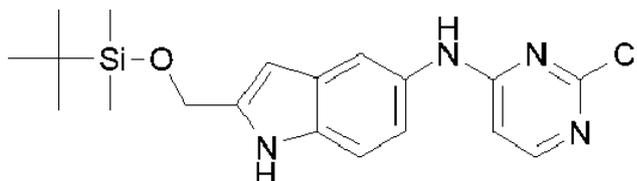
10  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  9,66 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,81 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  259,2 [M + H] $^+$ .

**Intermedio 66****N-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina**

15  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  12,00 (s, 1H), 9,60-9,52 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

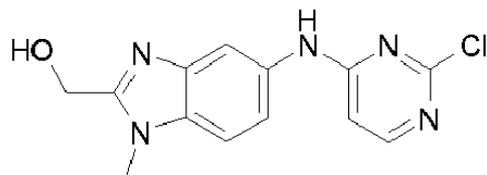
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  274,2 [M + H] $^+$ .

**Intermedio 67**20 **2-[(terc-butildimetilsililoxi)metil]-N-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-indol-5-amina**

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,86 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

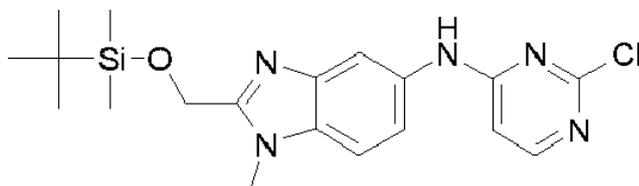
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  389,2 [M + H] $^+$ .

25

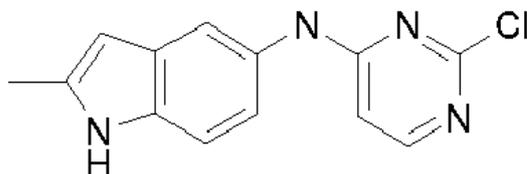
**Intermedio 68****[5-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il]metanol**

5  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 75 °C)  $\delta$  9,75 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,83 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  290,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

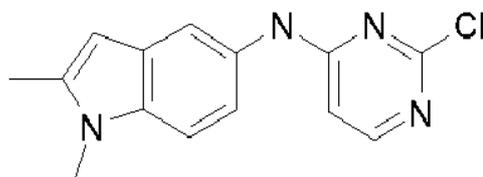
**Intermedio 69****2-[(terc-butildimetilsililoxi)metil]-N-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina**

10  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 75 °C)  $\delta$  8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

**Intermedio 70****N-(2-cloropirimidin-4-il)-N,2-dimetil-1H-indol-5-amina**

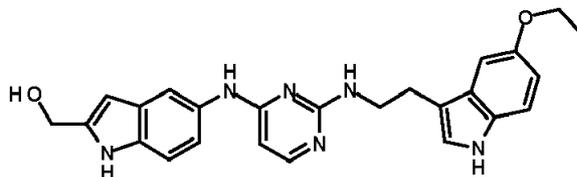
15  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,14 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,07 (s a, 1H), 3,39 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  273,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Intermedio 71****N-(2-cloropirimidin-4-il)-N,1,2-trimetil-1H-indol-5-amina**

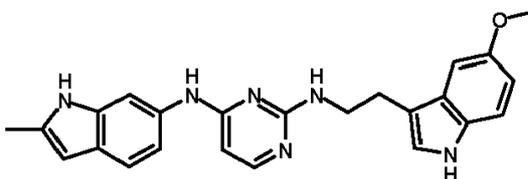
20  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C)  $\delta$  7,86 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,06 (s a, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  287,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 72****[5-{2-[2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-il}amino]-1H-indol-2-il]metanol**

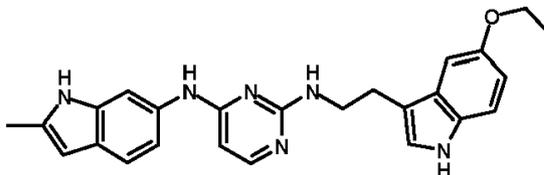
5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,62 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,16-6,24 (m, 2H), 5,93 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,60 (d, 2H), 4,02 (c, 2H), 3,58 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 1,32 (t, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  443,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 73** **$N^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1H-indol-6-il)pirimidin-2,4-diamina**

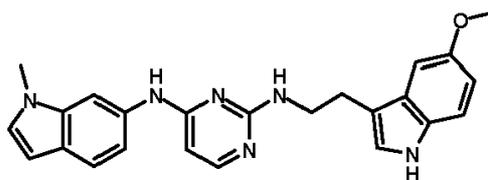
10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,40 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,10 (td, 3H), 6,73 (dd, 1H), 6,10 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  413,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

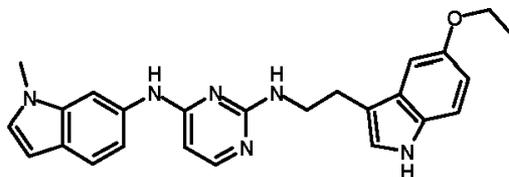
**Ejemplo 74****15  $N^2$ -[2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1H-indol-6-il)pirimidin-2,4-diamina**

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,40 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,10 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,60 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  427,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

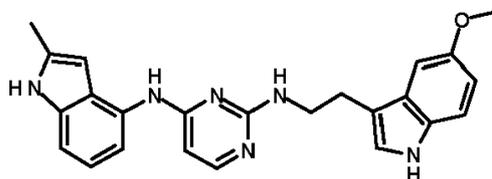
**Ejemplo 75** **$N^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metilindol-6-il)pirimidin-2,4-diamina**

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13-7,05 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,29 (t, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,98 (t, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  413,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo 76*****N*<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(1-metilindol-6-il)pirimidin-2,4-diamina**

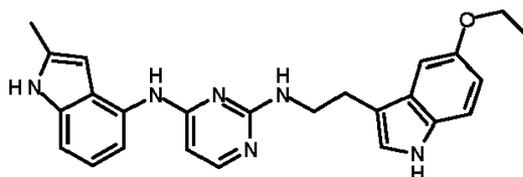
5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,41 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,13-7,05 (m, 4H), 6,71 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,28 (t, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,98 (c, 2H), 3,64 (c, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 1,30 (t, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 77*****N*<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina**

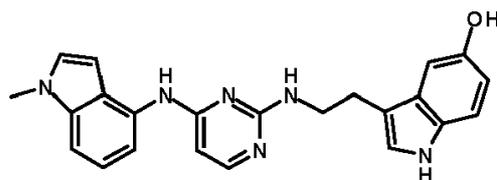
10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (dd, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,38 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 413,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 78*****N*<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina**

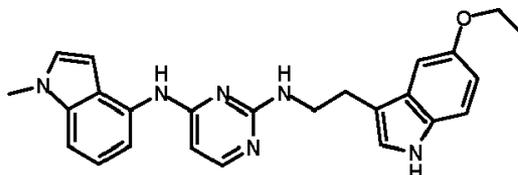
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,68 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,19 (t, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,02 (c, 2H), 3,58 (c, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 79****3-[2-({4-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-2-il}amino)etil]-1*H*-indol-5-ol**

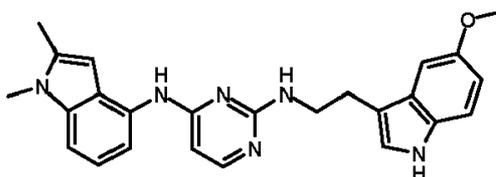
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,26 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15-7,03 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,64-6,61 (m, 2H), 6,24 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 2,90 (t, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 399,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80*****N*<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(1-metilindol-4-il)pirimidin-2,4-diamina**

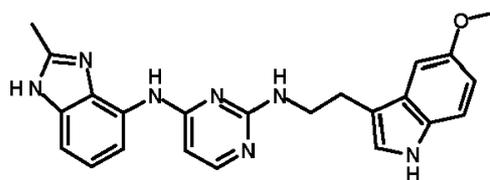
5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,41 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,02 (c, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,94 (t, 2H), 1,32 (t, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 81*****N*<sup>4</sup>-(1,2-dimetilindol-4-il)-*N*<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina**

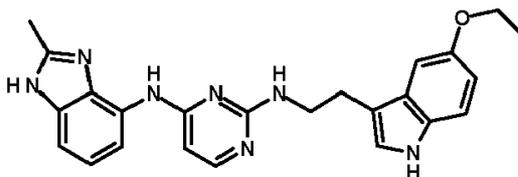
10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 427,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 82*****N*<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-bencimidazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina**

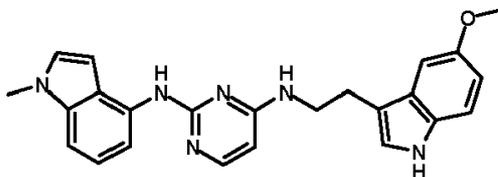
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 45 °C) δ 7,83 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,09 (d a, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (br t, 2H), 3,01 (br t, 2H), 2,53 (s, 3H).

20 MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 414,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 83*****N*<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-bencimidazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina**

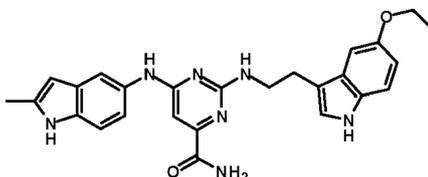
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 45 °C) δ 7,83 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,09 (d a, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,64 (br t, 2H), 3,00 (br t, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,43 (t, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 428,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 84****N<sup>4</sup>-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>2</sup>-(1-metilindol-4-il)pirimidin-2,4-diamina**

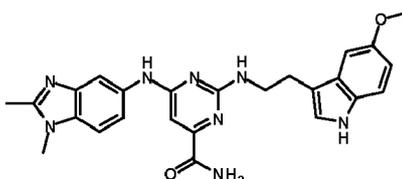
5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,46 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04-6,99 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 2H), 5,98 (d, 1H), 4,06 (c, 2H), 3,75 (ds, 6H), 3,62 (c, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 413,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 85****2-[2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)etilamino]-6-[(2-metil-1H-indol-5-il)amino]pirimidin-4-carboxamida**

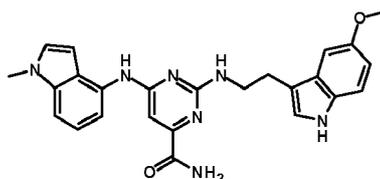
10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,58 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,65 (c, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 470,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 86****6-[(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)amino]-2-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-carboxamida**

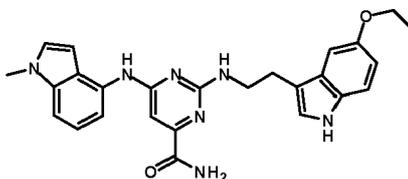
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,43 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,52 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 471,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 87****2-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etilamino]-6-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-4-carboxamida**

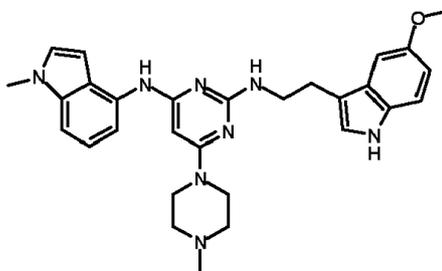
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 °C) δ 10,44 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,16-7,04 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,49 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 2,98 (t, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 456,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 88****2-[2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)etilamino]-6-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-4-carboxamida**

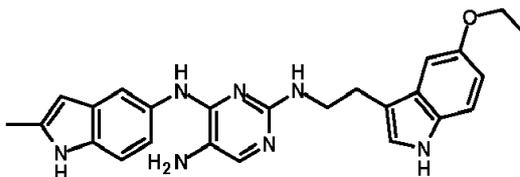
5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,43 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,25-7,21 (m, 3H), 7,16-7,06 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,48 (t, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 2,97 (t, 2H), 1,31 (t, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  470,2 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo 89****N $^2$ -[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N $^4$ -(1-metilindol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina**

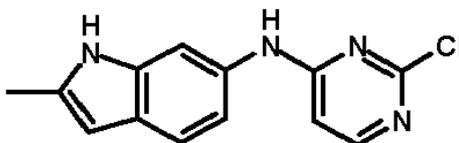
10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  7,24-7,12 (m, 5H), 7,06 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,49 (m, 4H), 1,95 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  511,3 [M + H] $^+$ .

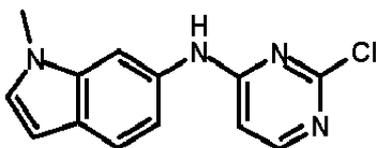
**Ejemplo 90****15 N $^2$ -[2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)etil]-N $^4$ -(2-metil-1H-indol-5-il)pirimidin-2,4,5-triamina**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,70 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25-7,03 (m, 5H), 6,69 (dd, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,82 (t, 1H), 3,96 (c, 2H), 3,46 (c, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

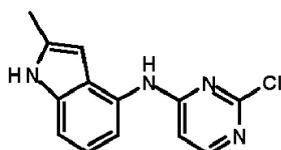
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  442,2 [M + H] $^+$ .

**20 Intermedio 91****N-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-indol-6-amina**

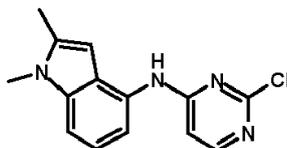
25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,73 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

**Intermedio 92****N-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-indol-6-amina**

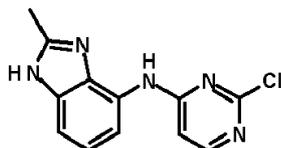
5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  9,73 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,77 (s, 3H).

**Intermedio 93****N-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-indol-4-amina**

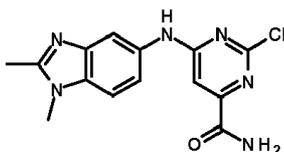
10  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,87 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

**Intermedio 94****N-(2-cloropirimidin-4-il)-1,2-dimetil-indol-4-amina**

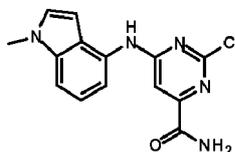
15  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 75 °C)  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

**Intermedio 95****N-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metil-1H-bencimidazol-4-amina**

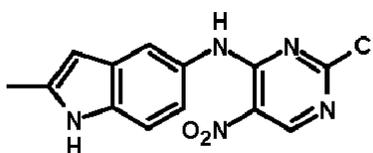
20  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 115 °C)  $\delta$  8,10 (d, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,27 (d a, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,81 (m a, 1H), 2,52 (s, 3H).

**Intermedio 96****2-cloro-6-[(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)amino]pirimidin-4-carboxamida**

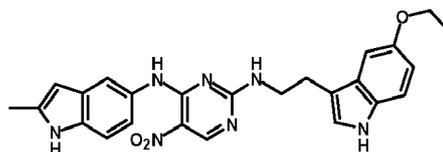
25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 115 °C)  $\delta$  9,84 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (s a, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

**Intermedio 97****2-cloro-6-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-4-carboxamida**

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  9,96 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,39-7,28 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,83 (s, 3H).

**Intermedio 98****N-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-2-metil-1H-indol-5-amina**

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 75 °C)  $\delta$  10,84 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

**Intermedio 99****N<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1H-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1H-indol-5-il)-5-nitro-pirimidin-2,4-diamina**

15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 125 °C)  $\delta$  10,49 (br s, 1H), 10,19 (s a, 2H), 8,96 (s, 1H), 7,76 (s a, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,65 (c, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

**Ensayos biológicos**

El ensayo de citotoxicidad de microcultivo fluorimétrico, FMCA (Larsson, R., et al.; *Anticancer Res*, 1989, 9, 1111-1119), es un ensayo de viabilidad de tres días no clonogénico basado en microplaca usado para medir el efecto citotóxico y/o citostático de los compuestos *in vitro* (Lindhagen, E. et al.; *Nat. Protoc.*, 2008, 3, 1364-1369). FMCA representa un método valioso para medir la citotoxicidad en una serie de tipos celulares, tanto líneas celulares como células primarias de pacientes (Larsson, R., et al.; *Int. J. Cancer*, 1992, 50, 177-185; Fridborg, H., et al.; *Eur. J. Cancer*, 1999, 35, 424-432; Dhar, S., et al.; *Br. J. Cancer*, 1996, 74, 888-896).

La FMCA se basa en el principio de que el diacetato de fluoresceína (FDA) se convierte en la sonda fluorescente, fluoresceína, por medio de las esterasas en las membranas plasmáticas de las células vivas. Para los experimentos, se preparan microplacas de 96 o de 384 pocillos con los compuestos y se almacenan a - 70 °C hasta su uso. Entonces se siembran las células en las placas preparadas con fármaco y se colocan en un incubador durante 72 h. En el último día de la incubación, se lavan las placas y se añade tampón que contiene FDA y se incuban con las células durante 45 minutos. Finalmente, se mide la fluorescencia por pocillo en un fluorómetro y se calcula el % de índice de supervivencia (IS) para cada pocillo tratado con compuesto mediante la ecuación: Células tratadas con compuesto menos blanco dividido entre células de control menos blanco. Un alto valor de IS indica un alto porcentaje de células vivas y viceversa.

Para los experimentos con compuestos de la invención, se prepararon placas de 96 pocillos del modo siguiente:

Los compuestos se disolvieron en DMSO a 1 mM y se almacenaron a - 20 °C. Las placas de 96 pocillos se prepararon con 297  $\mu\text{l}$  de PBS estéril añadido a cada pocillo. Se descongelaron los compuestos de ensayo, se les protegió de la luz, se mezclaron, y se añadieron 3  $\mu\text{l}$  de solución madre a la placa de 96 pocillos para dar la concentración de 100  $\mu\text{M}$ . Entonces, se preparó una placa de ensayo transfiriendo 20  $\mu\text{l}$  de solución de compuesto a una placa de 96 pocillos de fondo en V. Los compuestos a 100  $\mu\text{M}$  se diluyeron con PBS a 10  $\mu\text{M}$ , y se preparó una placa de ensayo que contenía 20  $\mu\text{l}$ . Las placas se almacenaron a - 70 °C hasta su uso.

En el día de la siembra de células, se añadieron 180  $\mu\text{l}$  de suspensión celular a cada pocillo en las dos placas de

ensayo. La concentración final de los compuestos ensayados fue, por lo tanto, de 10  $\mu\text{M}$  y 1  $\mu\text{M}$ .

En experimentos posteriores, se ensayaron los compuestos junto con una serie de fármacos para el cáncer aprobados (dasatinib, pazopanib, sorafenib, y sunitinib) tal como se ha descrito anteriormente. Inicialmente, se usó exhaustivamente la línea celular de leucemia linfoblástica aguda CCRF-CEM. En las placas de ensayo, se añadió medio a seis pocillos vacíos (pocillos de blanco) y los pocillos se rellenaron con PBS y suspensión celular y sirvieron como pocillos de control. Entonces se calcularon los valores de IS para cada pocillo tratado con compuesto tal como se ha descrito anteriormente. Todos los experimentos se llevaron a cabo dos veces y se preparó un nuevo lote de placas para cada experimento. Los datos obtenidos mostraron la actividad de los compuestos de ejemplo en comparación con los compuestos comparativos.

Para los experimentos de respuesta a la dosis, se prepararon placas de 384 pocillos del modo siguiente: Los compuestos de la invención, así como los inhibidores de cinasa comparativos, sorafenib, sunitinib, dasatinib, pazopanib y un compuesto de referencia divulgado en el documento WO 2009/071535 (compuesto n.º 107) se diluyeron con PBS a una concentración diez veces mayor que la concentración inicial deseada. Entonces, se empleó un sistema de manejo de líquidos Biomek 2000 para diluir en serie los compuestos en una placa de 384 pocillos profundos. A partir de esta placa, se prepararon placas de ensayo que contenían 5  $\mu\text{l}$  de compuesto con el Biomek 2000. Determinados compuestos precipitaron cuando se diluyeron con PBS, y por lo tanto, estos compuestos se prepararon en una placa de 96 pocillos de manera manual tal como se describe anteriormente usando medio de cultivo RPMI 1640 en lugar de PBS.

Los compuestos se ensayaron también a cinco concentraciones, con dilución en serie de factor cinco en los siguientes tipos celulares: CCRF-CEM, hTERT-RPE1 (células epiteliales retinales normales), hRPTEpiC (células renales normales), y células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Cada experimento se efectuó tres veces, excepto para PBMC y hRPTEpiC, que se efectuaron dos veces. Se calcularon los valores de IS, las gráficas se representaron usando GraphPadPrism 5.0 (GraphPad Software Inc. La Jolla, CA) y se determinaron los valores de  $\text{CI}_{50}$  para cada tipo celular y compuesto a partir de las curvas.

Los compuestos de ejemplo de la invención fueron activos en las mediciones en células CCRF-CEM, mostrando valores de  $\text{CI}_{50}$  menores de 10  $\mu\text{M}$ . Los compuestos preferidos de la invención tuvieron valores de  $\text{CE}_{50}$  menores de 1  $\mu\text{M}$ . Los compuestos más preferidos de la invención tuvieron valores de  $\text{CE}_{50}$  menores de 0,1  $\mu\text{M}$ , y los compuestos de referencia, sorafenib, sunitinib, dasatinib, pazopanib y el compuesto n.º 107 del documento WO 2009/071535 tuvieron valores de  $\text{CE}_{50}$  de 8,3  $\mu\text{M}$ , 14,1  $\mu\text{M}$ , 9,7  $\mu\text{M}$ , 25,9  $\mu\text{M}$ , y 1-10  $\mu\text{M}$ , respectivamente. La mayoría de los compuestos de la invención mostraron valores de  $\text{CE}_{50}$  menores que los compuestos de referencia y los datos se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1.  $\text{CE}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) en células de cáncer CCRF-CEM – leucemia**

Número de ejemplo	$\text{CE}_{50}$ de CCRF-CEM ( $\mu\text{M}$ )	Número de ejemplo	$\text{CE}_{50}$ de CCRF-CEM ( $\mu\text{M}$ )
1	4,1	53	0,033
2	0,14	54	0,0028
3	0,29	55	0,053
4	0,028	56	0,13
5	0,015	57	0,23
6	2,9	58	0,17
7	0,14	59	1-10
8	3,1	60	0,21
9	0,038	61	1-10
10	0,28	62	1-10
11	0,15	72	<0.1
12	0,13	73	<0.1
13	0,019	74	<0.1
14	0,021	75	< 1

Número de ejemplo	CE50 de CCRF-CEM ( $\mu\text{M}$ )	Número de ejemplo	CE50 de CCRF-CEM ( $\mu\text{M}$ )
15	0,027	76	< 1
16	0,94	77	<0.1
17	1,4	78	<0.1
18	0,42	79	< 1
19	0,032	80	<0.1
20	0,14	81	<0.1
21	0,059	82	< 1
22	3,4	83	< 1
23	0,059	84	<0.1
24	1-10	85	<0.1
25	1-10	86	< 1
26	0,65	87	<0.1
27	0,019	88	<0.1
28	0,058	89	< 1
29	0,057	90	<0.1
30	3,0		
47	0,33		
48	1,3	Ref. 1	8,3
49	0,10	Ref. 2	14,1
50	0,18	Ref. 3	9,7
51	0,076	Ref. 4	25,9
52	0,43	Ref. 5	1-10

Ref. 1 indica el compuesto de referencia sorafenib

Ref.2 indica el compuesto de referencia sunitinib

Ref.3 indica el compuesto de referencia dasatinib

Ref.4 indica el compuesto de referencia pazopanib

Ref.5 compuesto n.º 107 del documento WO 2009/071535

Además, los resultados primarios mostraron también que los compuestos de la invención mostraron una selectividad aumentada hacia células CCRF-CEM, en comparación con las hTERT-RPE 1 1 ensayadas (células epiteliales retinales normales), hRPTEpiC (células renales normales), y células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

- 5 Los compuestos de la invención también se ensayaron en líneas celulares de cáncer adicionales relacionadas con el cáncer de mama (MDA-MB-231; Véase, por ejemplo, Cailleau, R., et al.; J. Natl. Cancer Inst., 1974, 53, 661-674), leucemia resistente a teniposido (CEM/VM1, véase, por ejemplo, Danks, M., et al.; Cancer Res., 1987, 47, 1297-1301), leucemia (HL-60; véase, por ejemplo, Collins, S., et al.; Nature, 1977, 270, 347-349), cáncer de pulmón resistente a doxorubicina (H69AR; véase, por ejemplo, Mirski, S., et al.; Cancer Res., 1987, 47, 2594-2598),
- 10 mieloma (RPMI 8226; véase, por ejemplo, Matsuoka, Y., et al.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125, 1246-1250), mieloma resistente a doxorubicina (8226/Dox40; véase, por ejemplo, Dalton, W., et al.; Blood, 1989, 15, 747-752), linfoma (U-937, véase, por ejemplo, Sundström, C., et al.; Int. J. Cancer, 1976, 17, 565-577), linfoma resistente a

5 vincristina (U-937-vcr; véase, por ejemplo, Botling, J., et al.; Int. J. Cancer, 1994, 58, 269-274), cáncer de ovario (A2780; véase, por ejemplo, Hamilton, T., et al.; Semin. Oncol., 1984, 11, 285-298), cáncer de ovario resistente a doxorubicina (A2780/Adr), cáncer de ovario resistente a cisplatino (A2780/Cis; véase, por ejemplo, Behrens, B., et al. Cancer Res. 1987, 47, 414-418), cáncer de páncreas (PANC-1, BxPC-3, y MIA PaCa-2; véase, por ejemplo, Lieber, M., et al.; Int. J. Cancer, 1975, 15, 741-747; Loor, R., et al.; Clin. Lab. Med., 1982, 2, 567-578; y Yunis, A., et al.; Int. J. Cancer, 1977, 19, 128-135) y cáncer de próstata (PC-3; véase, por ejemplo, Kaighn, M., et al.; Invest. Urol., 1979, 17, 16-23). Los resultados representativos de estos ensayos se presentan en la tabla 2 y la tabla 3.

**Tabla 2. CE50 (µM) en diversas líneas celulares de cáncer**

Ej.	MDA-MB-231	CEM/VM1	HL-60	H69AR	RPMI 8226	8226/Dox40	U-937	U-937-vcr
4	0,10	0,0066	0,0091	0,023	0,045	0,11	0,013	0,028
5	0,057	0,017	0,0082	0,094	0,042	0,16	0,022	0,020
9	n.e.	0,064	n.e.	0,17	0,17	0,20	0,080	0,046
13	0,38	0,038	0,020	0,12	0,12	0,18	0,030	0,029
14	n.e.	0,051	n.e.	0,20	0,21	0,28	0,073	0,044
15	0,15	0,071	0,031	0,12	1,4	4,3	0,037	0,069
19	1,9	0,062	0,092	0,94	7,8	30	0,10	0,78
27	n.e.	0,044	n.e.	0,063	0,11	0,30	0,041	0,062

"n.e." indica "no ensayado aún".

10

**Tabla 3. CE50 (µM) en diversas líneas celulares de cáncer**

Ej.	A2780	A2780/ Adr	A2780/ Cis	BxPC-3	PANC-1	MIA PaCa-2	PC-3
4	0,033	0,14	0,025	0,037	1,6	0,014	0,24
5	0,051	0,18	0,033	0,055	0,43	0,018	0,15
9	0,21	0,82	0,20	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
13	0,064	0,33	0,073	0,13	0,86	0,054	0,38
14	0,11	0,44	0,063	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
15	0,055	0,98	0,096	0,12	1,4	0,058	0,31
19	0,13	2,0	0,23	0,91	5,2	0,031	2,1
27	0,074	0,44	0,062	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

"n.e." indica "no ensayado aún".

15 Los compuestos de ejemplo se ensayaron además en un kit de ensayo de polimerización de tubulina de Cytoskeleton Inc (Denver, CO, EE.UU.). La polimerización va seguida de una potenciación de la fluorescencia debida a la incorporación de un indicador fluorescente en los microtúbulos a medida que se produce la polimerización. Se usaron vincristina y paclitaxel a 3 µM como controles positivos para la inhibición de la polimerización y la estabilización de la tubulina, respectivamente. Todos los compuestos se disolvieron en DMSO, que se usó como control de disolvente. Para los experimentos, los compuestos de ensayo y los compuestos de control se incubaron con proteína de tubulina bovina en un ambiente sin células y entonces se midió la fluorescencia en un fluorómetro (Fluostar Optima, BMG Labtech, Offenburg, Alemania) a 360/450 nm cada minuto hasta un total de 60 minutos. Se ensayaron los compuestos de ejemplo seleccionaron y mostraron efectos inhibidores en la polimerización de tubulina.

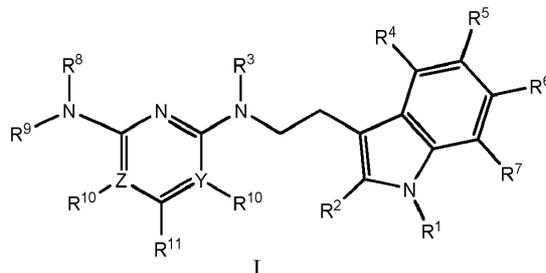
20

Algunos compuestos de ejemplo se ensayaron además en experimentos de ciclo celular. En estos, se usó el ensayo

- 5 Click-iT® EdU (Molecular Probes/Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se emplacaron células HCT 116 a una densidad de 6000 células por pocillo y se dejó que se adhiriesen al fondo de placas de vidrio de fondo negro de 96 pocillos de Perkin-Elmer. Entonces se añadieron los compuestos y se incubaron con las células durante 24 h. Se usó ciclopirox a 10  $\mu$ M como control positivo para la detención en G1 y vincristina a 10  $\mu$ M fue el control positivo para la detención en G2/M. Se añadió solución de EdU (5-etinil-2'-desoxiuridina) para la cuantificación del nuevo ADN sintetizado directamente después de los compuestos. Al día siguiente, se fijaron las células con formaldehído y se permeabilizaron y se llevó a cabo la reacción de Click-iT. Finalmente, se añadió un tinte de ADN para marcar los núcleos celulares.
- 10 Entonces se llevó a cabo un análisis cuantitativo en un lector ArrayScan VTI HCS (Thermo Fischer Cellomics) usando el programa Target Activation Bioapplication. Se analizaron un total de 1500 células por pocillo a nivel celular y se representaron los datos que representaban el contenido de ADN en histogramas para cada condición de tratamiento. Se representa la intensidad de fluorescencia media de la tinción nuclear en cada célula, con un ancho de celda de 20, en el eje X y el número de células en el eje Y. En el histograma, las células que están detenidas en la fase G1 se localizan en el primer pico a la izquierda y las células que están detenidas en la fase G2/M se localizan en el segundo pico a la derecha. Se ensayaron compuestos de ensayo seleccionados y la mayoría de ellos mostró una detención en G2/M que es típica de los inhibidores de tubulina.
- 15 Los compuestos de ensayo se ensayaron adicionalmente respecto de la inducción de apoptosis en una configuración de obtención de imágenes de células vivas. Se usó el kit de ensayo de caspasa-3 NucView™ para células vivas (Biotium, Inc. Hayward, CA, EE. UU.). Se emplacaron células HCT116 el día antes del experimento en placas Perkin-Elmer de vidrio de fondo negro y se añadieron entonces los compuestos con concentraciones seleccionadas. Finalmente, se añadió el sustrato de caspasa-3 DEVD-NucView488 y se colocó la placa en un dispositivo de obtención de imágenes de células vivas IncuCyteFLR. Cuando el sustrato se escinde por caspasa-3 activada, se libera un colorante que se convierte en fluorescente tras su unión a ADN (véase Cen, H., et al.; FASEB J., 2008, 22, 2243-2252). Se usó estaurosporina a 1  $\mu$ M como control positivo para la apoptosis. Se ensayaron compuestos de ejemplo seleccionados y todos produjeron apoptosis a las concentraciones seleccionadas en diversos instantes.
- 20
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o un solvato o sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



Z representa carbono e Y representa nitrógeno;

5 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, y R<sup>14</sup> representan hidrógeno;

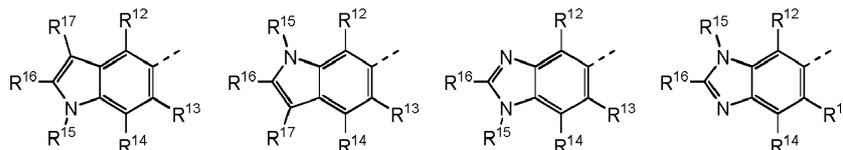
R<sup>2</sup> representa hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>), y OCF<sub>3</sub>;

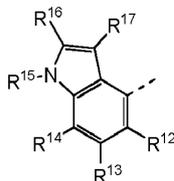
R<sup>10</sup> se selecciona entre hidrógeno; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y NH<sub>2</sub> cuando Z o Y es carbono;

10 R<sup>11</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (CO)NH<sub>2</sub>, y heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>9</sup> se selecciona entre



y



15 R<sup>15</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo; y

R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-OH, y (CO)OH.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>16</sup> representa metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>5</sup> se selecciona entre metoxi, metilo, y flúor.

20 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>11</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, y (CO)NH<sub>2</sub>.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

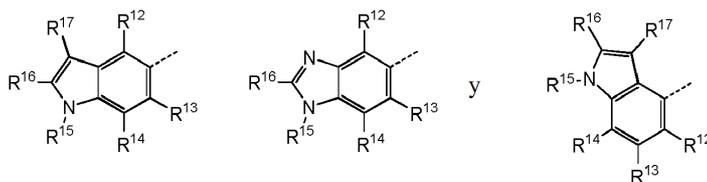
Z representa carbono e Y representa nitrógeno;

R<sup>1</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, y R<sup>17</sup> representan hidrógeno;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

25 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, y Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>9</sup> se selecciona entre



R<sup>15</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo; y

R<sup>16</sup> representa hidrógeno, metilo, e hidroximetilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

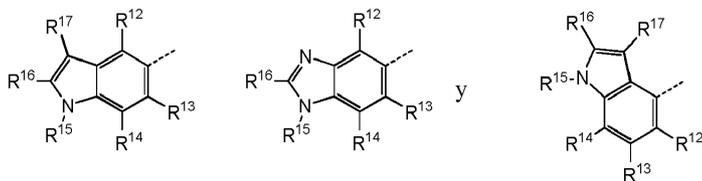
5 Z representa carbono e Y representa nitrógeno;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, y R<sup>14</sup> representan hidrógeno;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>15</sup>, y R<sup>17</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

R<sup>5</sup> se selecciona entre metoxi y etoxi;

R<sup>9</sup> se selecciona entre



10

R<sup>16</sup> se selecciona entre hidrógeno, metilo, e hidroximetilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto entre:

N<sup>4</sup>-(1*H*-indol-5-il)-N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>2</sup>-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

15 N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)-N<sup>2</sup>-[2-[5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il]etil]pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>2</sup>-[2-(5-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>2</sup>-[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

20 N<sup>2</sup>-[2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>2</sup>-[2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>4</sup>-(1,2-dimetil-1*H*-indol-5-il)-N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-1*H* indol-5-il)-N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;

(5-{2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino}-1*H*-indol-2-il)metanol;

25 5-{2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino}-[1*H*-indol-2-carboxilato de metilo];

N<sup>4</sup>-(1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>4</sup>-(1*H*-indol-6-il)-N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H* indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;

N<sup>4</sup>-(1*H*-indol-4-il)-N<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;

30 N<sup>4</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-N<sup>2</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

$N^2$ -[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-(2-metil-1*H*-indol-5-ilamino)pirimidin-4-carboxamida; y  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-5-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;

5 y un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto entre:

- $N^2$ -[2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-propoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-isopropoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 10  $N^2$ -[2-(5,6-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-7-metil-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indo-1-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(1,2-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 15  $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-benzo[d]imidazo-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-6-metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 [5-(2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil] [metil] amino)pirimidin-4-ilamino)-1*H*-indo 1-2-il]metanol;  
 20 (5-{2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-ilamino}-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metanol;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -metil- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4-diamina; y  
 $N^4$ -(1,2-dimetil-1*H*-indol-5-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -metilpirimidin-2,4-diamina;  
 [5-({2-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-il}amino)-1*H*-indol-2-il]metanol;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 25  $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metilindol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metilindol-6-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 30 3-[2-({4-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-2-il}amino)etil]-1*H*-indol-5-ol;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(1-metilindol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^4$ -(1,2-dimetilindol-4-il)- $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-bencimidazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 $N^2$ -[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^4$ -(2-metil-1*H*-bencimidazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 35  $N^4$ -[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]- $N^2$ -(1-metilindol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 2-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)amino]pirimidin-4-carboxamida;  
 6-[(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)amino]-2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]pirimidin-4-carboxamida;

2-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-4-carboxamida;

2-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etilamino]-6-[(1-metilindol-4-il)amino]pirimidin-4-carboxamida;

*N*<sup>2</sup>-[2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(1-metilindol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina; y

*N*<sup>2</sup>-[2-(5-etoxi-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*<sup>4</sup>-(2-metil-1*H*-indol-5-il)pirimidin-2,4,5-triamina;

5 y un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en terapia.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre leucemia, linfoma, mieloma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, y glioma.

15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde es beneficiosa la inhibición de la polimerización de la tubulina, en donde dicha enfermedad se selecciona entre leucemia, linfoma, mieloma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, y glioma.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con diluyentes y vehículos farmacéuticamente aceptables.