

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 987**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2005 E 10178391 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2261226**

54 Título: **Métodos para preparar inhibidores de la aurora cinasa**

30 Prioridad:

14.05.2004 US 571653 P
08.10.2004 US 617221 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2015

73 Titular/es:

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

CLAIBORNE, CHRISTOPHER, F.;
PAYNE, LLOYD, J.;
BOYCE, RICHARD, J.;
SELLS, TODD, B.;
STROUD, STEPHEN, G.;
TRAVERS, STUART;
VOS, TRICIA, J. y
WEATHERHEAD, GABRIEL, S.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 540 987 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

Métodos para preparar inhibidores de la aurora cinasa

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a compuestos y métodos para el tratamiento del cáncer. En particular, la invención proporciona compuestos que inhiben las enzimas aurora cinasas, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de uso de los compuestos para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

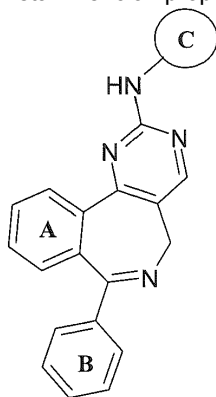
15 Según la American Cancer Society, se estima que en 2004 se diagnosticó por primera vez cáncer a 1.4 millones de norteamericanos y aproximadamente 560 000 víctimas murieron de esta enfermedad. Si bien los avances médicos han aumentado las tasas de supervivencia al cáncer, existe una necesidad continua de tratamientos nuevos y más eficaces.

20 El cáncer se caracteriza por una reproducción celular descontrolada. La mitosis es una etapa del ciclo celular durante la cual una serie de fenómenos complejos aseguran la fidelidad de la separación de los cromosomas en dos células hijas. Varios tratamientos antineoplásicos actuales, que incluyen los taxanos y los alcaloides de la vinca, actúan inhibiendo la maquinaria mitótica. El progreso de la mitosis es regulado en gran medida por fenómenos de proteólisis y fosforilación que son mediados por quinasas mitóticas. Los integrantes de la familia de aurora cinasas (p. ej., Aurora A, Aurora B, Aurora C) regulan el progreso de la mitosis a través de la modulación de la separación del centrosoma, la dinámica del huso, el punto de control del ensamblado del huso, la alineación de los cromosomas, y la citocinesis (Dutertre et al., Oncogene, 21: 6175 (2002); Berdnik et al., Curr. Biol., 12: 640 (2002)). La sobreexpresión y/o amplificación de las aurora cinasas se ha vinculado a la oncogenia en varios tipos de tumores entre otros de colon y de mama (Warner et al., Mol. Cancer Ther., 2: 589 (2003); Bischoff et al., EMBO, 17: 3062 (1998); Sen et al., Cancer Res., 94: 1320 (2002)). Por otra parte, la inhibición de la aurora cinasa en células tumorales en detención mitótica y apoptosis, sugiere que esas cinasas son objetivos importantes para el tratamiento del cáncer (Ditchfield, J. Cell Biol., 161: 267 (2003); Harrington et al., Nature Med., 1 (2004)). Dado el papel central de la mitosis en el progreso de prácticamente todas las neoplasias malignas, se espera que los inhibidores de las aurora cinasas tengan aplicación en un amplio espectro de tumores humanos. Por consiguiente existe la necesidad de nuevos inhibidores de la aurora cinasa.

35

Descripción de la invención

Esta invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IIa):



(IIa)

40 en la que:

el anillo A está sustituido con 0-2 R^b elegidos independientemente;

el anillo B está sustituido con 0-2 R^c elegidos independientemente;

45 cada R^b se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, R^{2b} , R^{7b} , $-T^1-R^{2b}$ y $-T^1-R^{7b}$;
 cada R^{2b} es independientemente -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$;

50 cada R^{7b} es independientemente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

cada R^c se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, R^{2c} , R^{7c} , $-T^1-R^{2c}$ y $-T^1-R^{7c}$;

cada R^{2c} es independientemente -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-O-CO_2R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-P(O)(R^5)_2$ o $-P(O)(OR^5)_2$;

cada R^c es independientemente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

T^1 es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida con R^3 o R^{3b} , en la que T^1 o una porción de ella forma opcionalmente parte de un anillo de 3 a 7 átomos;

el anillo C es un anillo arilo o heteroarilo sustituido con 0-2 R^d elegidos independientemente y 0-3 R^{2d} elegidos independientemente o grupos C_{1-6} alifáticos;

cada R^d se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, R^{2d} , R^{7d} , $-T^2-R^{2d}$, $-T^2-R^{7d}$, $-V-T^3-R^{2d}$ y $-V-T^3-R^{7d}$;

T^2 es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida con R^3 o R^{3b} , donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$ o $-SO_2N(R^4)-$, y donde T^2 o una porción de ella forma parte opcionalmente de un anillo de 3 a 7 átomos;

T^3 es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida con R^3 o R^{3b} , donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$ o $-SO_2N(R^4)-$, y donde T^3 o una porción de ella forma parte opcionalmente de un anillo de 3 a 7 átomos;

V es $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(NR^4)\equiv N-$, $-C(OR^5)=N-$, $-N(R^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-P(O)(R^5)-$, $-P(O)(OR^5)-O-$, $-P(O)-O-$ o $-P(O)(NR^5)-N(R^5)-$;

R^{2d} es -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-O-CO_2R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-P(O)(R^5)_2$ o $-P(O)(OR^5)_2$; y

cada R^{7d} es independientemente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido.

cada R^3 se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, $-OH$, $-O(C_{1-3}$ alquilo), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-3}$ alquilo), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-3}$ alquilo), $-C(O)NH_2$ y $-C(O)NH(C_{1-3}$ alquilo);

cada R^{3b} es independientemente un C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 , o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos;

cada R^4 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 8 átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S;

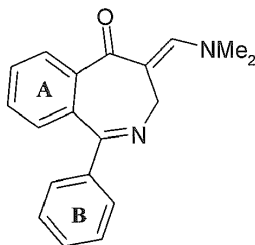
cada R^5 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

cada R^6 es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido; y

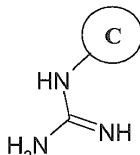
cada R^7 es independientemente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido.

dicho proceso comprende el paso (e) de:

tratar un compuesto de fórmula (v) con una aril o heteroarilguanidina de fórmula (vi):



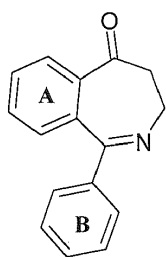
(v)



(vi)

en la que los anillos A, B y C son los definidos antes, para obtener el compuesto de fórmula (IIa).

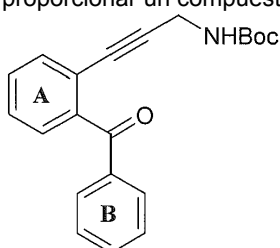
En algunas realizaciones, el proceso de la invención comprende además el paso (d), antes del paso (e), de proporcionar un compuesto de fórmula (iv)



(iv)

en la que los anillos A y B son los definidos antes, y tratar el compuesto de fórmula (iv) con $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$ para preparar el compuesto de fórmula (v) para usar en el paso (e).

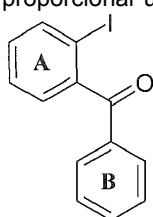
- 5 En algunas realizaciones, el proceso de la invención comprende además el paso (c), antes del paso (d), de proporcionar un compuesto de fórmula (iii)



(iii)

en la que los anillos A y B son los definidos en la reivindicación 1, tratar el compuesto de fórmula (iii) con un ácido fuerte, seguido de tratamiento en condiciones básicas para preparar el compuesto de fórmula (iv) para usar en el paso (d).

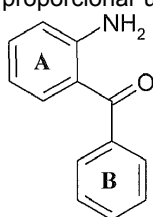
- 10 En algunas realizaciones, el proceso de la invención comprende además el paso (b), antes del paso (c), de proporcionar un compuesto de fórmula (ii)



(ii)

- 15 en la que los anillos A y B son los definidos antes, y acoplar el compuesto de fórmula (ii) con un reactivo de fórmula $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{NHBoc}$ para preparar el compuesto de fórmula (iii) para usar en el paso (c).

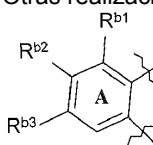
En algunas realizaciones, el proceso de la invención comprende además el paso (a), antes del paso (b), de proporcionar un compuesto de fórmula (i)



(i)

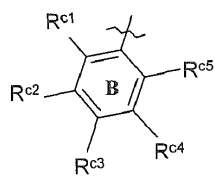
- 20 en el que los anillos A y B son los definidos antes, y someter el compuesto de fórmula (i) a diazotación de la amina y desplazamiento del yoduro para preparar el compuesto de fórmula (ii) para usar en el paso (b).

Otras realizaciones de la invención incluyen un proceso de la invención, en el que el anillo A tiene la estructura:



el anillo B tiene la estructura:

25



y
 R^{b1} - R^{b3} y R^{c1} - R^{c5} son los definidos en cualquiera de los a a am indicados a continuación:

	Sustituyente							
	R^{b1}	R^{b2}	R^{b3}	R^{c1}	R^{c2}	R^{c3}	R^{c4}	R^{c5}
a	H	H	H	H	H	H	H	H
b	Me	H	H	F	H	H	H	H
c	H	F	H	F	H	H	H	H
d	H	Cl	H	F	H	H	H	H
e	H	Br	H	F	H	H	H	H
f	H	CF ₃	H	F	H	H	H	H
g	H	Me	H	F	H	H	H	H
h	H	OMe	H	F	H	H	H	H
i	H	CO ₂ Me	H	F	H	H	H	H
j	H	H	F	F	H	H	H	H
k	H	H	Cl	F	H	H	H	H
l	H	H	Cl	Cl	H	H	H	H
m	H	H	Cl	Me	H	H	H	H
n	H	H	Cl	OMe	H	H	H	H
o	H	H	Cl	CF ₃	H	H	H	H
p	H	H	Cl	CO ₂ Me	H	H	H	H
q	H	H	Cl	CH ₂ N(Me) ₂	H	H	H	H
r	H	H	Cl	H	F	H	H	H
s	H	H	Cl	H	OMe	H	H	H
t	H	H	Cl	H	H	F	H	H
u	H	H	Cl	H	H	OMe	H	H
v	H	H	Cl	F	F	H	H	H
w	H	H	Cl	F	H	F	H	H
x	H	H	Cl	OMe	H	OMe	H	H
y	H	H	Cl	F	H	H	F	H
z	H	H	Cl	OMe	H	H	OMe	H
aa	H	H	Cl	F	H	H	H	F
ab	H	H	Cl	F	H	H	H	Cl
ac	H	H	Cl	F	H	H	H	OMe
ad	H	Cl	Cl	F	H	H	H	H
ae	H	H	H	F	H	H	H	H
af	H	H	Me	F	H	H	H	H
ag	H	H	iPr	F	H	H	H	H

	Sustituyente							
	R ^{b1}	R ^{b2}	R ^{b3}	R ^{c1}	R ^{c2}	R ^{c3}	R ^{c4}	R ^{c5}
ah	H	H	OMe	F	H	H	H	H
ai	H	H	CO ₂ Me	F	H	H	H	H
aj	H	H	CH ₃	F	H	H	H	F
ak	H	H	CO ₂ Me	F	H	H	H	F
al	H	H	Cl	(piridilo)	H	H	H	H
am	H	H	Cl	(piridilo)	H	H	H	F

El proceso de la invención prepara compuestos que inhiben la aurora cinasa. Estos compuestos son útiles para inhibir a la aurora cinasa *in vitro* o *in vivo* y son especialmente útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular incluido el cáncer.

Los compuestos preparados mediante el proceso de esta invención incluyen los descritos precedentemente en general, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies dadas a conocer en este documento. A los términos utilizados en este documento se les deben conferir los significados definidos a continuación, a menos que se indique lo contrario.

Según se usa en este documento, el término "aurora cinasa" se refiere a cualquiera de una familia de serina/treonina cinasas involucradas en el progreso de la mitosis. Diversas proteínas celulares que tienen un papel fundamental en la división celular son sustratos para la fosforilación por las enzimas aurora cinasas, incluidas, pero no exclusivamente, histona H3, p 53, CENP-A, cadena ligera reguladora de miosina II, proteína fosfatasa-1, TPX-2, INCENP, survivina, topoisomerasa II alfa, vimentina, MBD-3, MgcRacGAP, desmina, Ajuba, XIEg5 (en *Xenopus*), Ndc10p (en levadura en gemación) y D-TACC (en *Drosophila*). Las enzimas aurora cinasas son ellas mismas sustratos para la autofosforilación, p. ej., en Thr288. A menos que el contexto indique lo contrario, el término "aurora cinasa" se refiere a cualquier proteína aurora cinasa de cualquier especie, incluidas, pero no exclusivamente, Aurora A, Aurora B y Aurora C, preferentemente Aurora A o B. Preferentemente la aurora cinasa es una aurora cinasa humana.

La expresión "inhibidor de aurora cinasa" o "inhibidor de la aurora cinasa" se usa para dar a entender un compuesto que tiene una estructura como la definida en este documento, que es capaz de interaccionar con una enzima aurora cinasa e inhibir su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de la aurora cinasa significa reducir la capacidad de una aurora cinasa para fosforilar un sustrato peptídico o proteico. En diversas realizaciones, dicha reducción de la actividad de la aurora cinasa es al menos de alrededor de 50%, al menos de alrededor de 75%, al menos de alrededor de 90%, al menos de alrededor de 95% o al menos de alrededor de 99%. En diversas realizaciones, la concentración de inhibidor de aurora cinasa necesaria para reducir la actividad enzimática de la aurora cinasa es menor de alrededor de 1 μ M, menor de alrededor de 500 nM, menor de alrededor de 100 nM o menor de alrededor de 50 nM.

En algunas realizaciones, dicha inhibición es selectiva, es decir, el inhibidor de la aurora cinasa reduce la capacidad de una aurora cinasa para fosforilar un sustrato peptídico o proteico a una concentración que es menor que la concentración de inhibidor necesaria para producir otro efecto biológico no relacionado, por ejemplo, la reducción de la actividad enzimática de una cinasa diferente. En algunas realizaciones, el inhibidor de la aurora cinasa también reduce la actividad enzimática de otra cinasa, preferentemente de una que esté implicada en el cáncer.

El término "alrededor" se usa en este documento con el significado de aproximadamente, en el entorno de, más o menos, o casi. Cuando el término "alrededor de" se usa junto con un rango numérico, modifica ese rango extendiendo los límites en más y en menos de los valores numéricos indicados. En general, el término "alrededor" se usa en este documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en un 10%.

Según se usa en este documento, el término "comprende" significa "incluye, pero no exclusivamente".

El término "alifático", según se usa en este documento significa hidrocarburos C₁₋₁₂ de cadena lineal, ramificada o cíclica, completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo, lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o sin sustituir, y sus híbridos, como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. En diversas realizaciones, el grupo alifático tiene 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 carbonos.

Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", utilizados solos o como parte de un residuo mayor, se refieren a un

grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. A los efectos de la presente invención, el término "alquilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula es un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir insaturación en otros átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquilo incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo y hexilo.

A los efectos de la presente invención, el término "alqueno" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno incluyen, pero no exclusivamente, vinilo, 1-propeno, 1-butenilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo.

A los efectos de la presente invención, el término "alquino" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino incluyen, pero no exclusivamente, etino, 1-propino, 1-butino, 1-pentino y 1-hexino.

Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclo" o "carbocíclico" utilizados solos o como parte de un residuo mayor, se refieren a un sistema de anillo alifático cíclico, saturado o parcialmente insaturado, con 3 a alrededor de 14 átomos, donde el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido. Los grupos cicloalifáticos incluyen, pero no exclusivamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooteno y ciclooctadieno. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono. Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclo" o "carbocíclico" también incluyen anillos alifáticos que están fusionados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, como decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático.

Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alqueno o alcoxi, según el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Según se usa en este documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I.

Los términos "arilo" y "ar-", utilizados solos o como parte de un residuo mayor, p. ej., "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refieren a un residuo aromático C₆ a C₁₄ que comprende uno a tres anillos aromáticos, que están opcionalmente sustituidos. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo C₆₋₁₀ arilo. Los grupos arilo incluyen, pero no exclusivamente, fenilo, naftilo y antraceno. El término "arilo", según se usa en este documento, también incluye grupos en los cuales un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos heteroarilo, cicloalifático o heterociclo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas de anillo fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o tricíclico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "grupo arilo", "anillo arilo" y "anillo aromático".

Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo aralquilo es un C₆₋₁₀ aril(C₁₋₆)alquilo, incluidos, pero no exclusivamente, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de un residuo mayor, p. ej., heteroaralquilo o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos aromáticos que tienen 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico; y que tienen además de uno o más átomos de carbono, de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no exclusivamente, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", según se usan en este documento, también incluyen grupos en los cuales un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3-(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o tricíclico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de dichos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, donde las porciones alquilo y heteroarilo están de manera independiente opcionalmente sustituidas.

Según se usa en este documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable y se refieren a un residuo heterocíclico estable monocíclico de 3 a 7 átomos, o a un residuo heterocíclico bicíclico, fusionado de 7 a 10 átomos o unido por puente de 6 a 10 átomos, que puede ser saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, como los definidos antes. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ^+NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable, y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, pero no exclusivamente, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "residuo heterocíclico" y "radical heterocíclico", se usan de manera intercambiable en este documento, y también incluyen grupos en los cuales un anillo heterociclilo está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o tricíclico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "heterocicilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, donde las porciones alquilo y heterociclilo están de manera independiente opcionalmente sustituidas.

Según se usa en este documento, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a una porción de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace entre los átomos del anillo. La expresión "parcialmente insaturado" pretende abarcar los anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no tiene la intención de incluir los residuos arilo o heteroarilo, según se los definió en este documento.

La expresión "grupo enlazador" o "enlazador" significa un residuo orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores contienen habitualmente un átomo como oxígeno o azufre, una unidad como $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, o una cadena de átomos como una cadena alquileo. La masa molecular de un enlazador está habitualmente en el rango de alrededor de 14 a 200, preferentemente en el rango de 14 a 96 con una longitud de hasta alrededor de seis átomos. En algunas realizaciones, el enlazador es una cadena C_{1-6} alquileo.

El término "alquileo" hace referencia a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, donde n es un número entero positivo, preferentemente entre 1 y 6, entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 1 y 2 o entre 2 y 3. Una cadena alquileo sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metileno son reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos más adelante para un grupo alifático sustituido. Una cadena alquileo también puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

Una cadena alquileo también puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena alquileo está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad metileno interna es reemplazada por el grupo funcional. Los ejemplos de "grupos funcionales interruptores" adecuados incluyen $-C(R^+)=C(R^+)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^+)-$, $-N(R^+)-$, $-N(R^+)CO-$, $-N(R^+)C(O)N(R^+)-$, $-N(R^+)CO_2-$, $-C(O)N(R^+)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^+)-$, $-C(NR^+)=N-$, $-C(OR^+)=N-$, $-N(R^+)-N(R^+)-$ o $-N(R^+)S(O)_2-$. Cada R^+ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido, o dos R^+ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo, aromático o no aromático, de 5-8 átomos, que tiene además del átomo de nitrógeno 0-2 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S. Cada R^* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido. Cada R^A es independientemente hidrógeno, $-CO_2R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de cadenas alquileo que han sido "interrumpidas" con $-O-$ incluyen $-C_{1-4}OCH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2OCH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$ y $-(CH_2)_4O(CH_2)-$. Otros ejemplos de cadenas alquileo que son "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen $-CH_2GCH_2-$, $CH_2G(CH_2)_2-$, $-CH_2G(CH_2)_3-$, $-CH_2G(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2GCH_2-$, $(CH_2)_2G(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)_2-$ y $-(CH_2)_4G(CH_2)-$, donde G es uno de los grupos funcionales "interruptores" indicados antes.

El término "sustituido", según se usa en este documento, significa que uno o más hidrógenos del residuo designado son reemplazados, siempre que la sustitución proporcione un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o químicamente factible es aquel en el cual la estructura química no se altera sustancialmente cuando se lo mantiene a una temperatura entre alrededor de $-80^\circ C$ y alrededor de $+40^\circ C$, en ausencia de humedad

u otras condiciones químicamente reactivas durante al menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad durante el tiempo suficiente para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente. La frase "uno o más sustituyentes", según se usa en este documento, se refiere a un número de sustituyentes comprendido entre uno y el máximo número posible de sustituyentes basado en el número de sitios de enlace disponibles, siempre que se cumplan las condiciones de estabilidad y factibilidad química mencionadas precedentemente.

Un grupo arilo (que incluye el residuo arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y análogos) o heteroarilo (que incluye el residuo heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y análogos) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en un átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)(\text{R}^\wedge)$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^\wedge$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_3\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ y $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)\text{N}(\text{R}^*)_2$, o dos sustituyentes adyacentes, junto con sus átomos intervinientes, forman un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 átomos, que tiene 0-3 átomos en el anillo elegidos del grupo que consiste en N, O y S. En dichos sustituyentes, R° es un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido, y R^+ , R^* y $\text{R}^\wedge$ son los definidos antes.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, pero no exclusivamente, los enumerados antes para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo, y los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{NHR}^*$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$, $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^\circ$ o $=\text{N}-\text{R}^*$, donde cada R^* y R° es el definido antes.

Los sustituyentes adecuados en el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen $-\text{R}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^*)_2$ y $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^*$; en los que cada R^* es el definido antes.

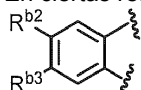
Resultará evidente para los expertos en el área que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, todas esas formas tautoméricas de los compuestos están comprendidas por el alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos de la presente invención están comprendidos por el alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en este documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la estructura presente, excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están comprendidos por el alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en este documento también tienen la intención de incluir las formas solvatadas e hidratadas de los compuestos descritos. También están incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como los solvatos e hidratos de dichas sales.

Esta invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IIa) según se definió en este documento.

En ciertas realizaciones, el anillo A tiene la fórmula A-i:



A-i

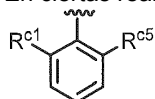
donde cada uno de $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}3}$ es independientemente hidrógeno o R^{b} . En algunas realizaciones, cada uno de $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}3}$ se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-\text{OR}^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático. En ciertas realizaciones, cada uno de $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}3}$ se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi. En algunas otras realizaciones, $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}3}$, junto con los átomos de carbono del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado de 4 a 8 átomos, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo elegidos del grupo que consiste en O, N y S.

En algunas realizaciones, cada R^{c} se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, $\text{R}^{2\text{c}}$, $\text{R}^{7\text{c}}$, $-\text{T}^1$ -

R^{2c} y $-T^1-R^{7c}$, donde T^1 es una cadena C_{1-3} alquileo opcionalmente sustituida con fluoro. En algunas realizaciones, cada R^c se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, R^{2c} y $-T^1-R^{2c}$, donde T^1 es una cadena C_{1-3} alquileo opcionalmente sustituida con fluoro. En algunas de dichas realizaciones, cada R^{2c} se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, $-NO_2$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$ y $-N(R^4)_2$.

En algunas realizaciones, el anillo B está sustituido con 0-2 sustituyentes R^c , y cada R^c es independientemente C_{1-3} alifático o R^{2c} , y cada R^{2c} se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, $-NO_2$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$ y $-N(R^4)_2$. En algunas realizaciones, cada R^c se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} haloalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático. En ciertas realizaciones preferidas, el anillo B está sustituido con 0,1 o 2 sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en cloro, fluoro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi.

En ciertas realizaciones, el anillo B tiene la fórmula B-i:



B-i

donde cada uno de R^{c1} y R^{c5} es independientemente hidrógeno o R^c . En algunas realizaciones, cada uno de R^{c1} y R^{c5} se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático. En ciertas realizaciones, cada uno de R^{c1} y R^{c5} se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, metilo, trifluorometilo y metoxi.

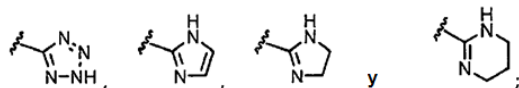
En algunas realizaciones, cada R^{2d} se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)-$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ y $-SO_2N(R^4)_2$. En algunas otras realizaciones, cada R^{2d} es independientemente -halo, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)-$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ y $-SO_2N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ o $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$.

En algunas realizaciones, T^2 es una cadena C_{1-6} alquileo, que está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes R^{3b} elegidos independientemente del grupo que consiste en -halo, $-C_{1-3}$ alifático, $-OH$ y $-O(C_{1-3}$ alifático), o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos. En algunas realizaciones, T^2 está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$ o $-N(R^4)-$.

En algunas realizaciones, V es $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)C(O)-$ o $-C(O)N(R^4)-$. En algunas realizaciones, T^3 es una cadena C_{1-4} alquileo, que está opcionalmente sustituida con uno o dos R^{3b} elegidos independientemente del grupo que consiste en -halo, $-C_{1-3}$ alifático, $-OH$ y $-O(C_{1-3}$ alifático), o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos. En algunas realizaciones, T^3 es una cadena C_{1-4} alquileo, que está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$ o $-N(R^4)-$.

En algunas realizaciones, cada R^d se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, R^{2d} , R^{7d} , $-Y-$, R^{2d} , $-T^2-R^{2d}$, $-V-T^3-R^{7d}$ y $-V-T^3-R^{7d}$, donde R^{2d} se elige del grupo que consiste en -halo, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)-$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ y $-SO_2N(R^4)_2$. Además, R^{2d} puede ser $-SO_3R^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ o $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$.

En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un R^{7d} elegido del grupo que consiste en:



cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno sustituible del anillo.

En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un T^2-R^{2d} o $-T^2-R^{7d}$, donde:

T^2 es una cadena C_{1-6} alquileo, donde T^2 está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes R^{3b} elegidos independientemente del grupo que consiste en -halo, $-C_{1-3}$ alifático, $-OH$ y $-O(C_{1-3}$ alifático), o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos, y donde T^2 está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^4)C(O)R^5$, $-N(R^4)C(O)-$ o $-N(R^4)-$; y R^{2d} se elige del grupo que consiste en -halo, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)-$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ y $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$.

En algunas de dichas realizaciones, el anillo C está sustituido con un $-T^2-R^{2d}$ o $-T^2-R^{7d}$, y opcionalmente otro sustituyente elegido del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático. En algunas realizaciones, T^2 es una cadena C_{1-6} alquileo que está opcionalmente interrumpida por $-C(O)N(R^4)-$ o $-N(R^4)C(O)-$.

En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un $-V-T^3-R^{2d}$ o $-V-T^3-R^{7d}$, donde:

V es $-N(R^4)-$, $-O-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$ o $-C\equiv C-$;

T^3 es una cadena C_{1-4} alquileo, que está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes R^{3b} elegidos independientemente del grupo que consiste en -halo, $-C_{1-3}$ alifático, $-OH$ y $-O(C_{1-3}$ alifático), o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos.

R^{2d} se elige del grupo que consiste en -halo, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ y $-N(R^4)_2$.

En algunas de dichas realizaciones, el anillo C está sustituido con un $-V-T^3-R^{2d}$ o $-V-T^3-R^{7d}$, y opcionalmente otro sustituyente elegido del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático y $-OR^5$, donde R^7 es hidrógeno o C_{1-3} alifático.

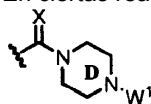
En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con $-V-T^3-R^{2d}$, donde V es $-C(O)N(R^4)-$, T^3 es una cadena C_{2-4} alquileo, y R^{2d} es $-N(R^4)_2$. Cada R^4 es independientemente hidrógeno o C_{1-3} alifático, o $-N(R^4)_2$ es un heteroarilo de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4 a 8 átomos que tiene, además de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S. En algunas de dichas realizaciones, $-N(R^4)_2$ es un heterociclilo opcionalmente sustituido elegido del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. En algunas otras realizaciones, $-N(R^4)_2$ es un heterociclilo opcionalmente sustituido elegido entre pirrolidinilo y azetidínilo.

En otras realizaciones, el anillo C está sustituido con $-V-T^3-R^{7d}$, donde V es $-C(O)N(R^4)-$, T^3 es una cadena C_{2-4} alquileo, y R^{7d} es un heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, R^{7d} se elige del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo y pirazolilo. En algunas de dichas realizaciones, R^{7d} es un heterociclilo bicíclico de 6 a 8 átomos.

En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos independientemente del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, -halo, $-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ y $-SO_2N(R^4)_2$. Otras posibles elecciones para los sustituyentes del anillo C en estas realizaciones incluyen $-C(=NR^4)N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ y $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)C(O)R^5$. En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un sustituyente elegido del grupo que consiste en $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)C(O)R^5$ y $-NR^4C(O)R^5$. En ciertas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un $-CO_2R^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-6} alifático.

En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un $-C(O)-N(R)_2$, $-C(=NR^4)N(R^4)_2$ o $-NR^4C(O)R^5$, donde $-N(R^4)_2$ es un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos, opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, y R^5 es un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos, opcionalmente sustituido, que contiene nitrógeno. En algunas de dichas realizaciones, $-N(R^4)_2$ es un heterociclilo opcionalmente sustituido elegido del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo y azetidínilo. En algunas otras de dichas realizaciones, $-N(R^4)_2$ es un heterociclilo bicíclico espiro o unido por puente.

En ciertas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un sustituyente que tiene la fórmula D-i:



D-i

en la que:

el anillo D está opcionalmente sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo;

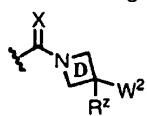
X es O o NH;

W^1 es hidrógeno, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SON(R^4)_2$ o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido.

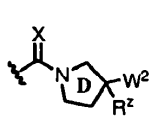
En algunas realizaciones, el anillo D en la fórmula D-i está sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ y $-T^5-R^m$, donde T^5 es una cadena C_{1-3} alquileo y R^m es $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-CO_2R^5$ o $-C(O)N(R^4)_2$. En algunas de dichas realizaciones, el anillo D en la fórmula D-1 está sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-3}$ alquil), $-C(O)N(C_{1-3}$

alquil)₂, -C(O)NH(C₁₋₃ alquil), -C(O)NH₂, -(C₁₋₃ alquil)-OH, -(C₁₋₃ alquileo)-O(C₁₋₃ alquil), -(C₁₋₃ alquileo)-NH₂, -(C₁₋₃ alquileo)-NH(C₁₋₃ alquil), -(C₁₋₃ alquileo)-N(C₁₋₃ alquil)₂, -(C₁₋₃ alquileo)-CO₂H, -(C₁₋₃ alquileo)-CO₂(C₁₋₃ alquil), -(C₁₋₃ alquileo)-C(O)NH₂, -(C₁₋₃ alquileo)-C(O)NH(C₁₋₃ alquil) y -(C₁₋₃ alquileo)-C(O)N(C₁₋₃ alquil)₂.

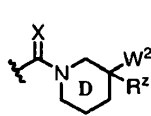
- 5 En ciertas otras realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un sustituyente que tiene una de las fórmulas D-ii a D-v siguientes:



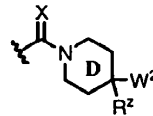
D-ii



D-iii



D-iv



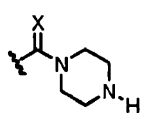
D-v

en las que:

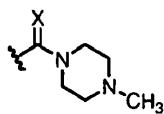
- 10 el anillo D está opcionalmente sustituido en uno o dos átomos de carbono sustituibles del anillo;
 X es O o NH;
 W² es Rⁿ o -T⁶-Rⁿ;
 T⁶ es una cadena C₁₋₃ alquileo opcionalmente sustituida con R³ o R^{3b}; y
 R⁷ es -N(R⁴)₂ o -C(O)N(R⁴)₂; y
 15 R^z es hidrógeno, -CO₂R⁵, C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵ o un C₁₋₃ alifático opcionalmente sustituido con R³ o R⁷; o y
 W², junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo heterociclilo o cicloalifático de 4 a 7 átomos.

- 20 En algunas realizaciones, el anillo D en las fórmulas D-ii a D-v está sustituido con uno o dos sustituyentes elegidos del grupo que consiste en C₁₋₃ alifático, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -OR⁵, -N(R⁴)₂ y -T⁵-R^m, donde T⁵ es una cadena C₁₋₃ alquileo y R^m es -OR⁷, -N(R⁴), -CO₂R⁵ o -C(O)N(R⁴)₂.

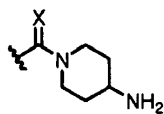
En ciertas realizaciones, al menos un sustituyente del anillo C se elige del grupo que consiste en:



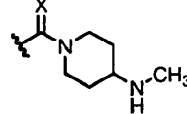
D-1



D-2

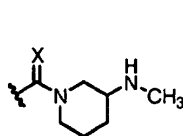


D-3

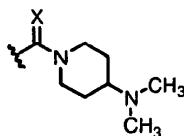


D-4

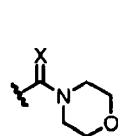
25



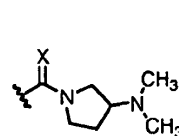
D-5



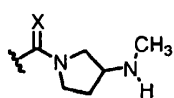
D-6



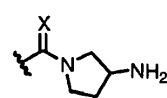
D-7



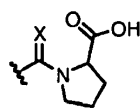
D-8



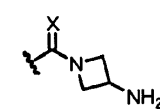
D-9



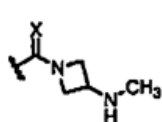
D-10



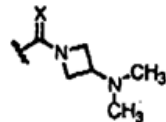
D-11



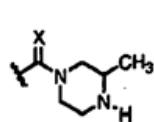
D-12



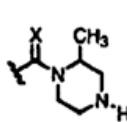
D-13



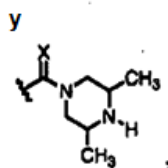
D-14



D-15



D-16

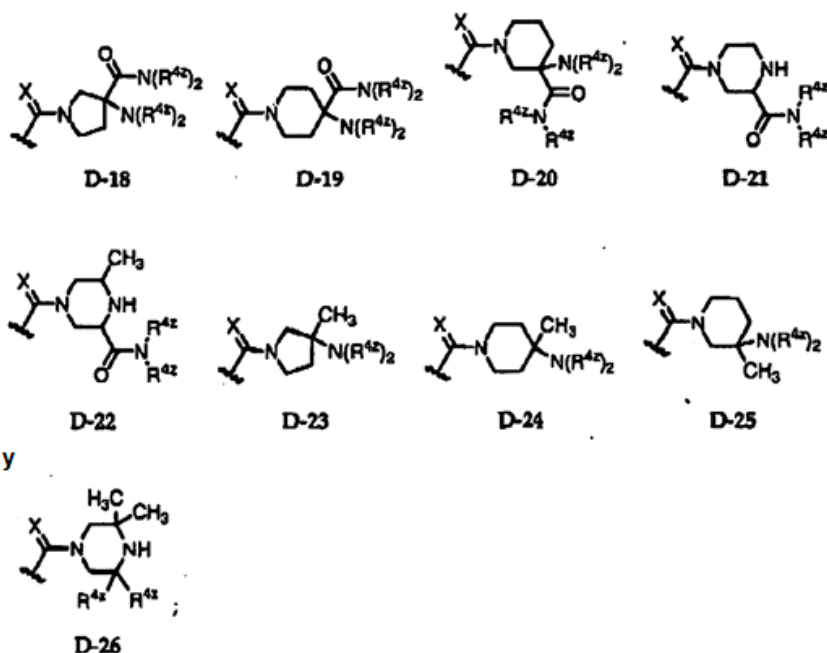


D-17

30

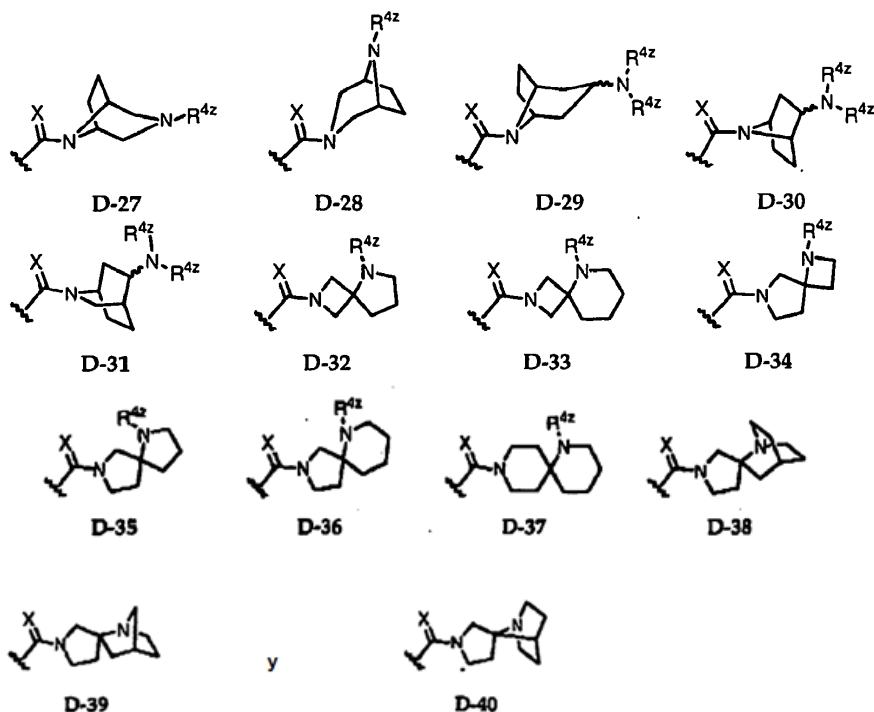
donde X es O o NH.

En ciertas otras realizaciones, al menos un sustituyente del anillo C se elige del grupo que consiste en:



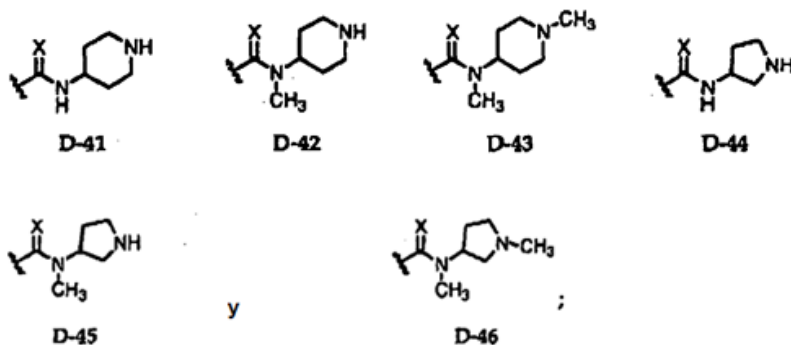
5 donde X es O o NH, y cada R^{4z} es independientemente hidrógeno o $-CH_3$.

En ciertas otras realizaciones, al menos un sustituyente del anillo C se elige del grupo que consiste en:



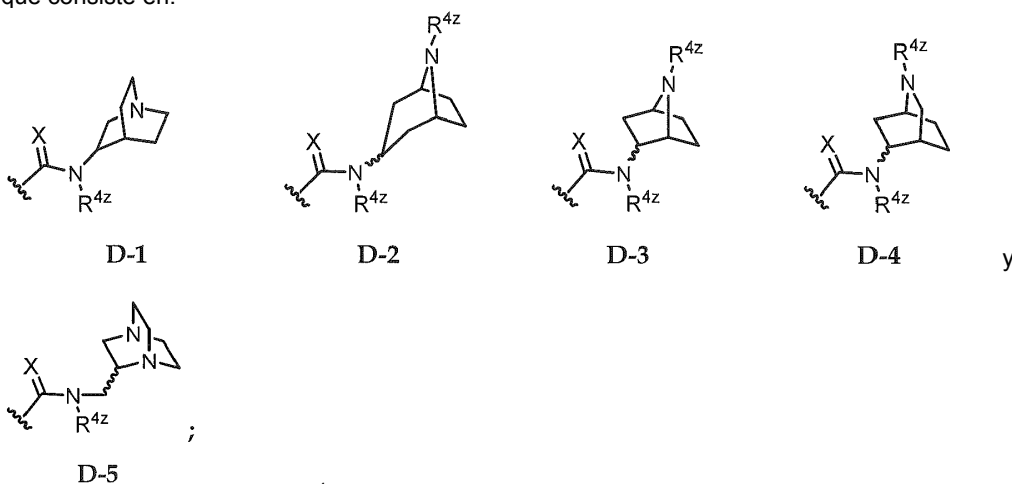
donde X es O o NH, y cada R^{4z} es independientemente hidrógeno o $-CH_3$.

15 En algunas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un $-C(O)N(R^4)_2$ o $-C(=NH)N(R^4)_2$, donde un R^4 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo, y el otro R^4 es un heterociclilo o heterocicilalquilo, opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un sustituyente elegido del grupo que consiste en:



donde X es O o NH.

- 5 En algunas otras de dichas realizaciones, el anillo C está sustituido con al menos un sustituyente elegido del grupo que consiste en:



donde X es O o NH, y cada R^{4z} es independientemente hidrógeno o $-CH_3$.

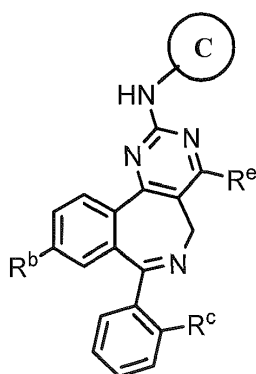
- 10 En algunas realizaciones, el anillo C es un grupo arilo bicíclico, que está sustituido con 0-2 R^d elegidos independientemente y 0-3 R^{2d} elegidos independientemente o grupos C_{1-6} alifáticos. En algunas de dichas realizaciones, el anillo C es un anillo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 átomos, donde cada anillo está independientemente sustituido o sin sustituir. En algunas de dichas realizaciones, el
- 15 anillo C es un anillo benzodioxanilo o benzodioxolilo opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, el anillo C es un anillo bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo o ftalimidilo opcionalmente sustituido, donde el anillo C está unido al resto de la fórmula (IIa) en el anillo benzo de la porción bicíclica del anillo C.

- 20 En algunas otras realizaciones, el anillo C es un anillo arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 átomos, que está sustituido con 0-2 R^d elegidos independientemente y 0-2 R^{2d} elegidos independientemente o grupos C_{1-6} alifáticos. En algunas de dichas realizaciones, el anillo C es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo. En algunas de otras realizaciones, el anillo C es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, el anillo C es un anillo arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 átomos, que está sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes R^d , según se definió
- 25 antes.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IIa) se caracteriza por al menos una de las características (a)-(b) siguientes:

- (a) cada R^b se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, R^{2b} , R^{7b} , $-T^1-R^{2b}$ y $-T^1-R^{7b}$, donde T^1 es una cadena C_{1-3} alquileo opcionalmente sustituida con fluoro, y cada R^{2b} se elige
- 30 independientemente del grupo que consiste en $-halo$, $-NO_2$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$ y $-N(R^4)_2$;
- (b) cada R^c se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, R^{2c} , R^{7c} , $-T^1-R^{2c}$ y $-T^1-R^{7c}$, donde T^1 es una cadena C_{1-3} alquileo opcionalmente sustituida con fluoro, y cada R^{2c} se elige independientemente del grupo que consiste en $-halo$, $-NO_2$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$ y $-N(R^4)_2$.

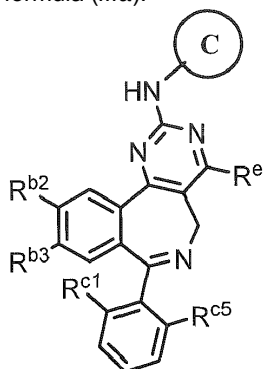
- 35 Algunas realizaciones de la invención se refieren a un subgénero de los compuestos de fórmula (IIa) definido por la fórmula (III):



(III)

en la que R^e es hidrógeno y cada uno de R^b , R^c y el anillo C tiene los valores o los valores preferidos descritos antes para cualquier fórmula precedente.

- 5 Algunas realizaciones de la invención se refieren a un subgénero de los compuestos de fórmula (IIa) definido por la fórmula (IIIa):



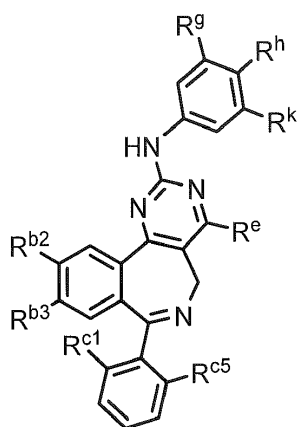
(IIIa)

en la que: cada uno de R^{b2} y R^{b3} es independientemente hidrógeno o R^b ; cada uno de R^{c1} y R^{c5} es independientemente hidrógeno o R^c ; y cada uno de: el anillo C, R^b , R^e y R^e tiene los valores y los valores preferidos descritos antes para cualquier fórmula precedente

En algunas realizaciones, cada R^b en la fórmula (III) o (IIIa) se elige del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y R^{2b} ; y cada R^c se elige del grupo que consiste en C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y R^{2c} . En algunas de dichas realizaciones, cada R^{2b} y R^{2c} se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, $-NO_2$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$ y $-N(R^4)_2$.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IIIa), en el que R^e es hidrógeno; cada uno de R^{b2} y R^{b3} se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático; y cada uno de R^{c1} y R^{c5} se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático. En algunas realizaciones, cada uno de R^{b3} y R^{c1} se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático. En algunas de dichas realizaciones, R^{b2} es hidrógeno, R^{c5} se elige del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, y cada uno de R^{b3} y R^{c1} se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático. En ciertas realizaciones, R^{b2} es hidrógeno, R^{c2} es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, metilo, trifluorometilo o metoxi, y cada uno de R^{b3} y R^{c1} es independientemente cloro, fluoro, bromo, metilo, trifluorometilo o metoxi.

En algunas realizaciones, el compuesto es definido por la fórmula (Va):



(Va)

en la que:

R^e es hidrógeno;

cada uno de R^{b2} y R^{b3} se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático;

cada uno de R^{c1} y R^{c5} se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático;

R^g se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alifático y R^{2d} ; y cada uno de R^h y R^k es independientemente hidrógeno o R^d .

En algunas realizaciones de fórmula (Va) en la que al menos uno de R^h y R^k tiene la fórmula $-V-T^3-R^{2d}$ o $-V-T^3-R^{7d}$, donde:

V es $-C(O)N(R^4)-$;

T^3 es una cadena C_{2-4} alquileo;

R^{2d} es $-N(R^4)_2$, donde R^4 es hidrógeno o C_{1-3} alifático, o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S; y

R^{7d} es un heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido.

En algunas otras realizaciones de fórmula (Va), R^g es hidrógeno, y al menos uno de R^h y R^k se elige del grupo que consiste en $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ o $-NR^4C(O)R^5$.

En una realización particular de fórmula (Va):

R^e , R^{b2} , R^g y R^k son, cada uno, hidrógeno;

R^{b3} y R^{c1} se eligen independientemente del grupo que consiste en -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático;

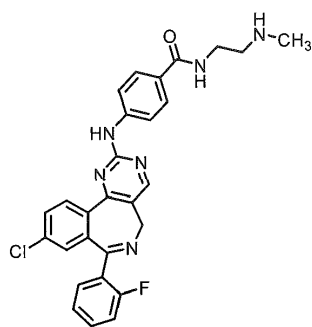
R^{c5} se elige del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático; y

R^h es $-CO_2H$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ o $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, donde R^5 es un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, y $-N(R^4)_2$ es un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido que tiene además del átomo de nitrógeno 0-2 heteroátomos elegidos entre N, O y S.

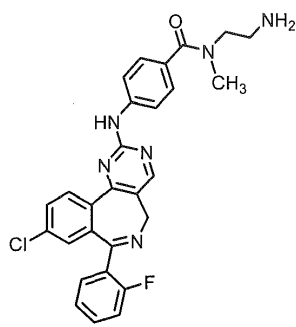
Los compuestos pueden realizar cualquier combinación de los valores preferidos para las variables descritas en este documento.

La tabla 1 muestra ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (IIa).

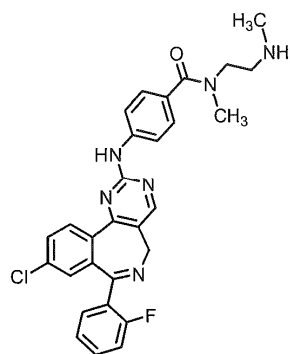
Tabla 3. Inhibidores de la Aurora cinasa



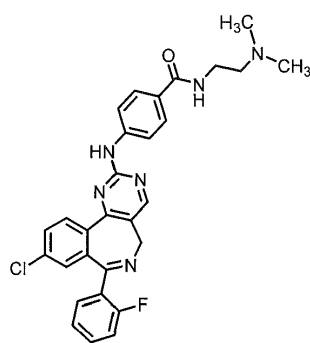
I-1



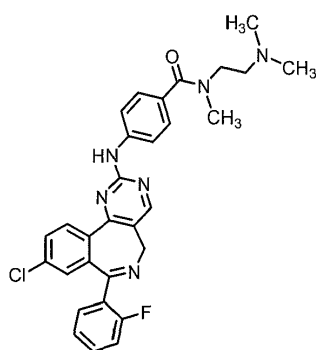
I-2



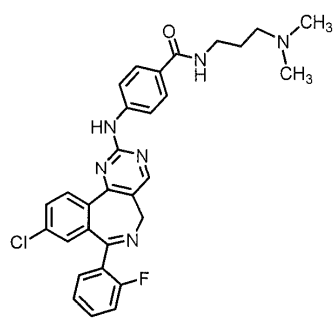
I-3



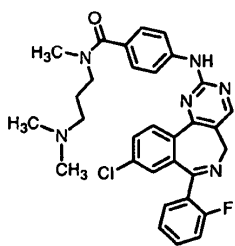
I-4



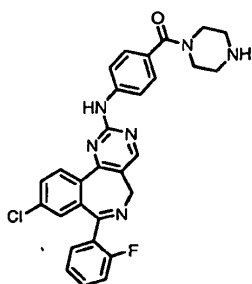
I-5



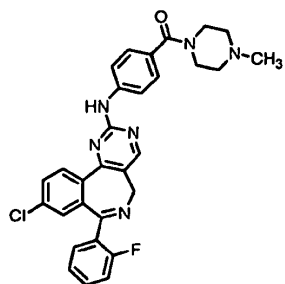
I-6



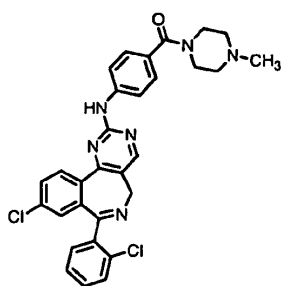
I-7



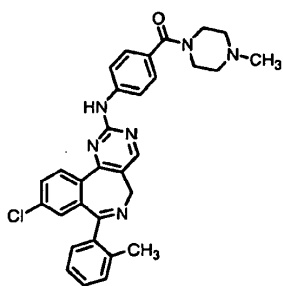
I-8



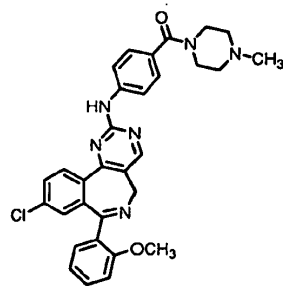
I-9



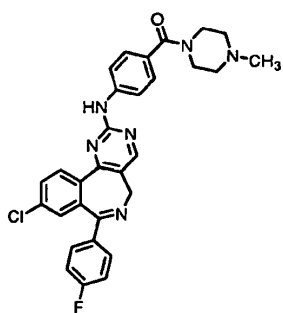
I-10



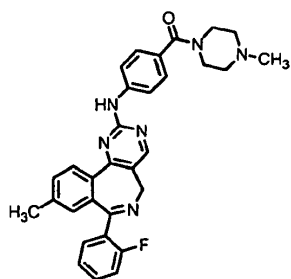
I-11



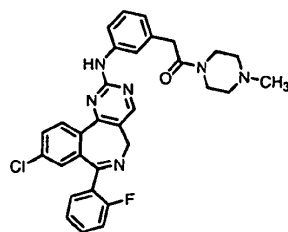
I-12



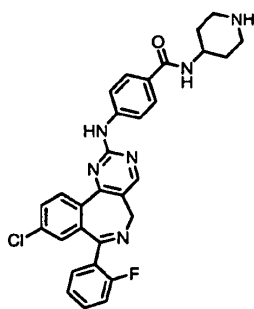
I-13



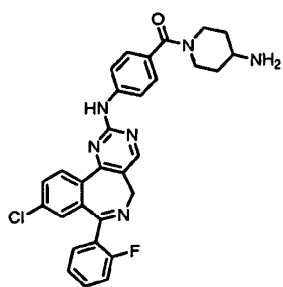
I-14



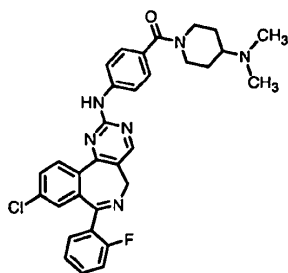
I-15



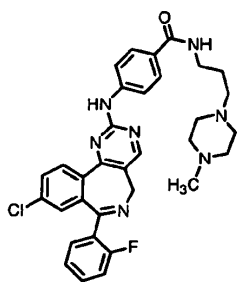
I-16



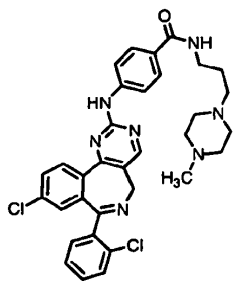
I-17



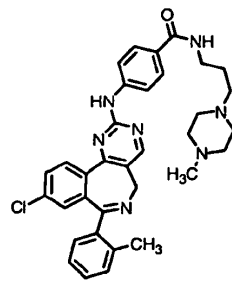
I-18



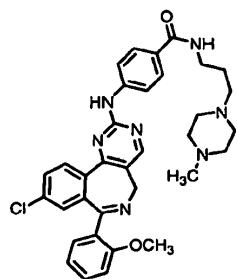
I-19



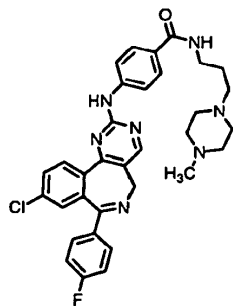
I-20



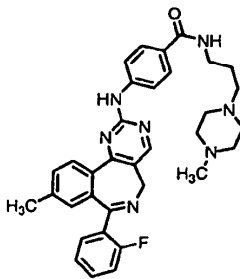
I-21



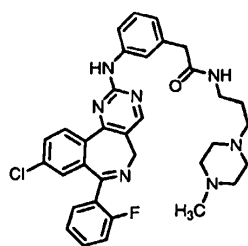
I-22



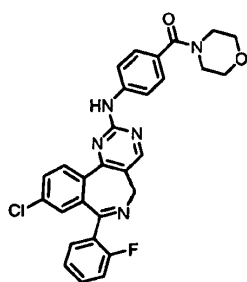
I-23



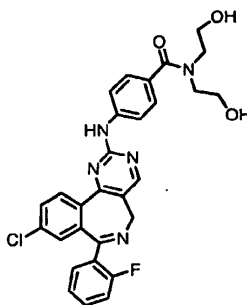
I-24



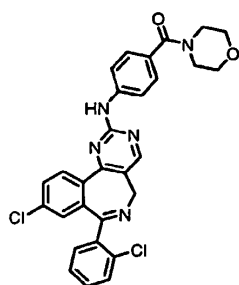
I-25



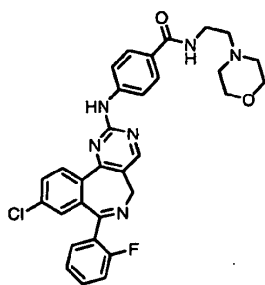
I-26



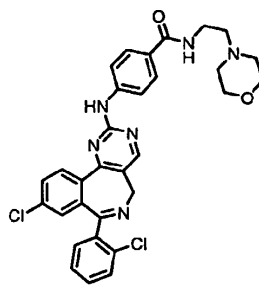
I-27



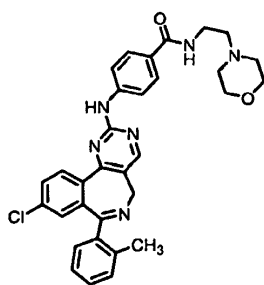
I-28



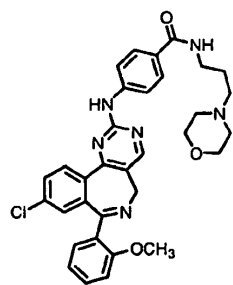
I-29



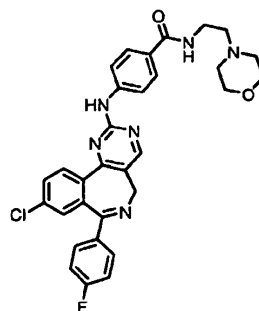
I-30



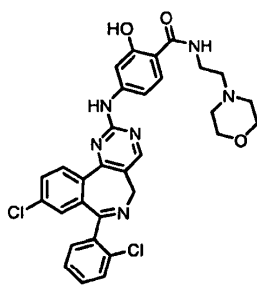
I-31



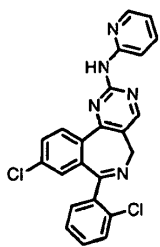
I-32



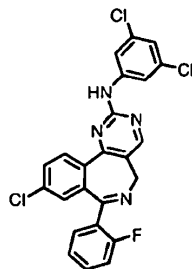
I-33



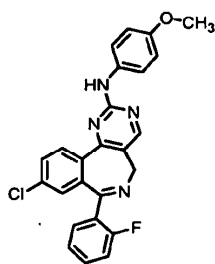
I-34



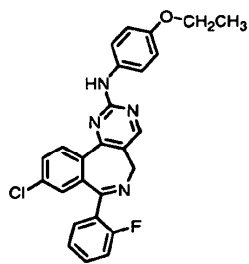
I-35



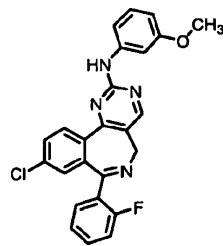
I-36



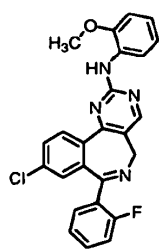
I-37



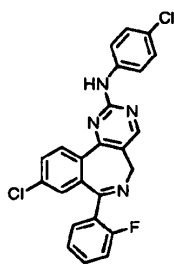
I-38



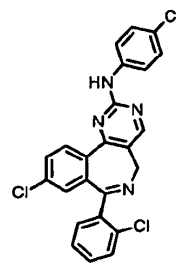
I-39



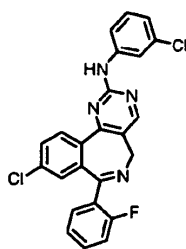
I-40



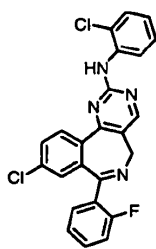
I-41



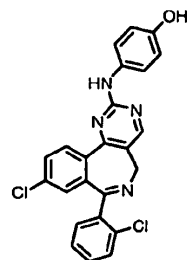
I-42



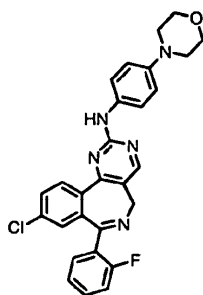
I-43



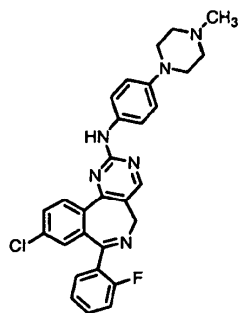
I-44



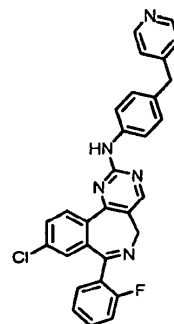
I-45



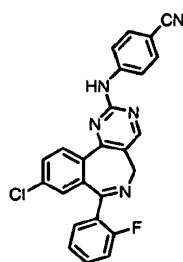
I-46



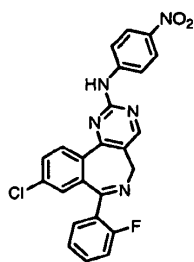
I-47



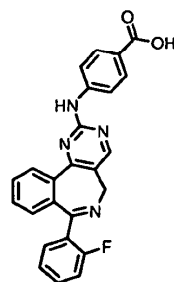
I-48



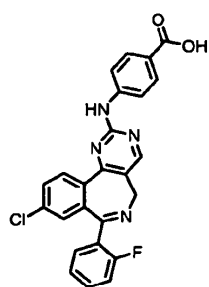
I-49



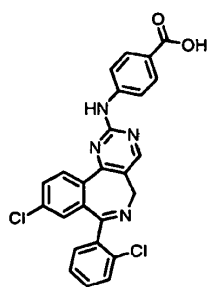
I-50



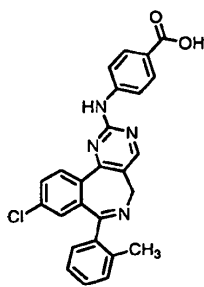
I-51



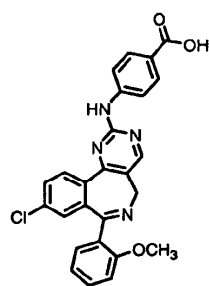
I-52



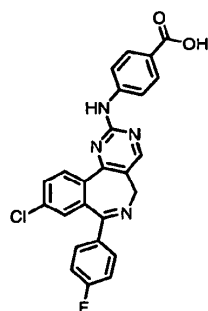
I-53



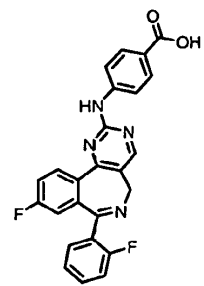
I-54



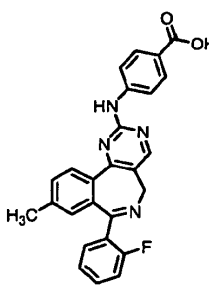
I-55



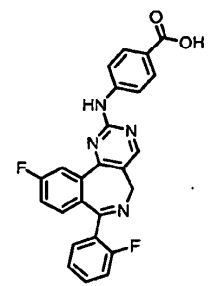
I-56



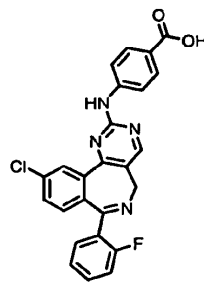
I-57



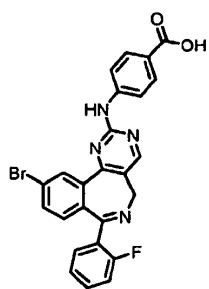
I-58



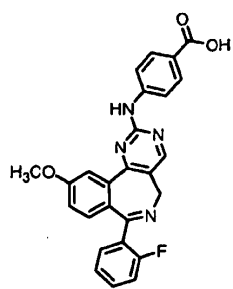
I-59



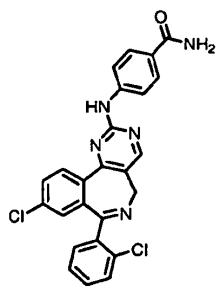
I-60



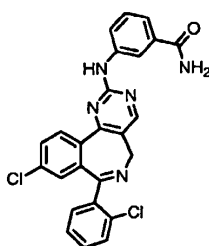
I-61



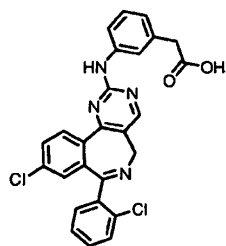
I-62



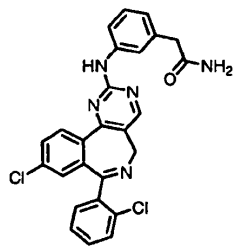
I-63



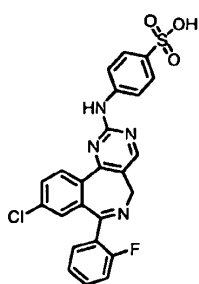
I-64



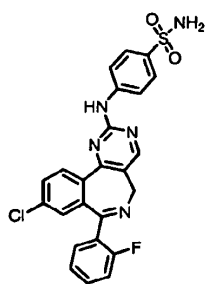
I-65



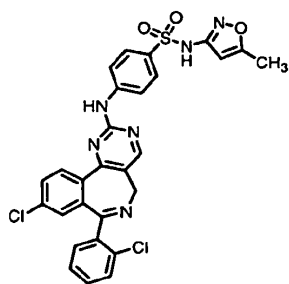
I-66



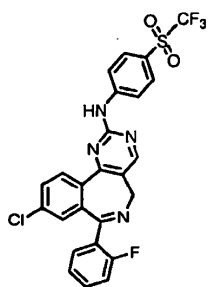
I-67



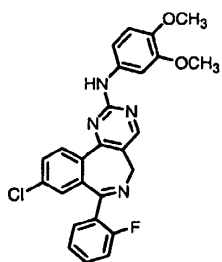
I-68



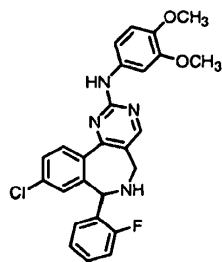
I-69



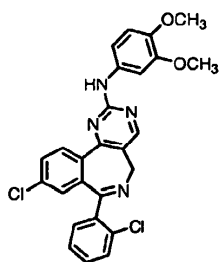
I-70



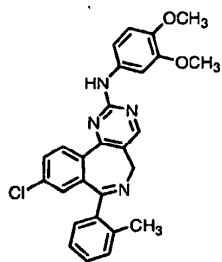
I-71



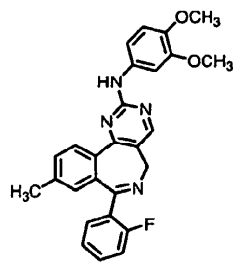
I-72



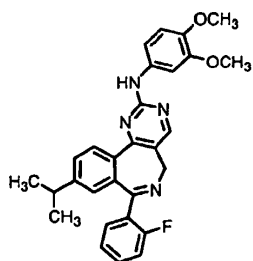
I-73



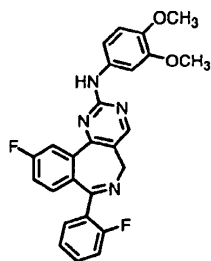
I-74



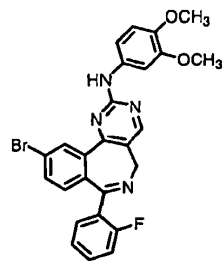
I-75



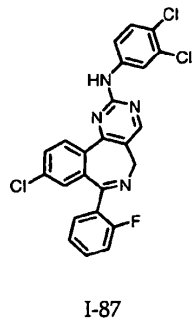
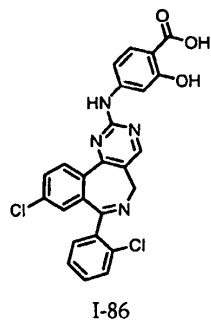
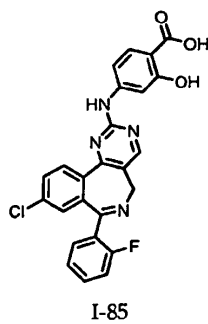
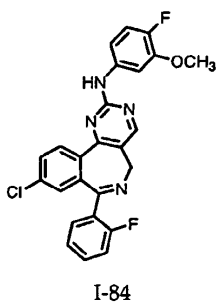
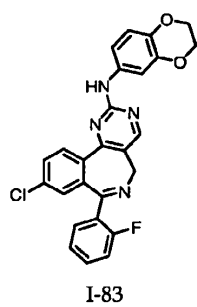
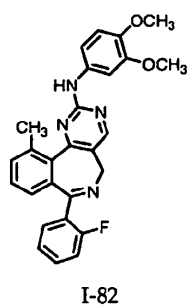
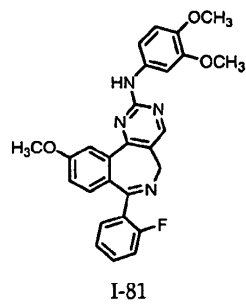
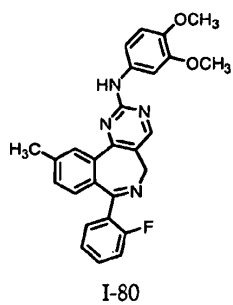
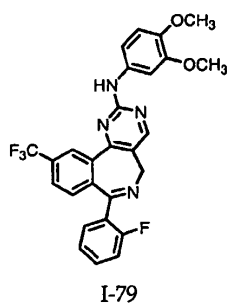
I-76

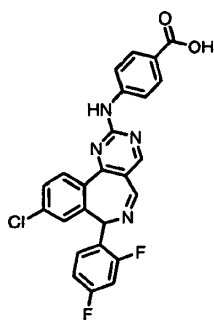


I-77

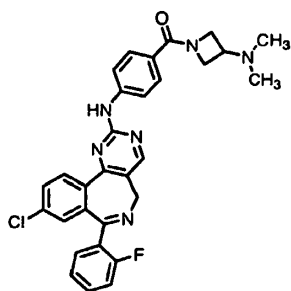


I-78

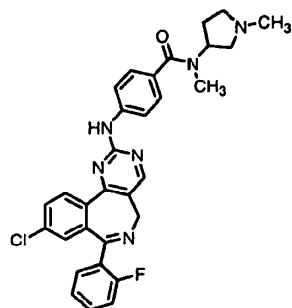




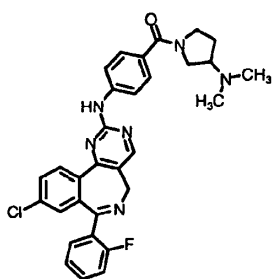
I-97



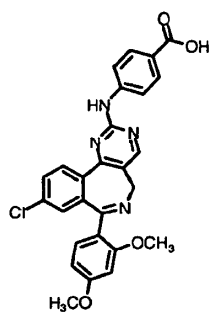
I-98



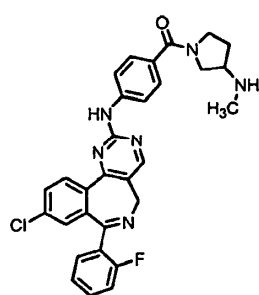
I-99



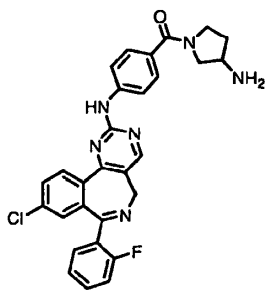
I-100



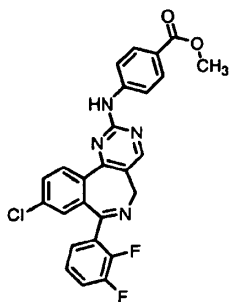
I-101



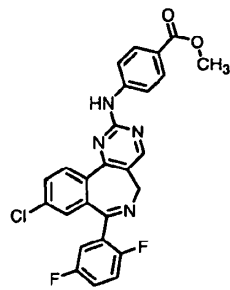
I-102



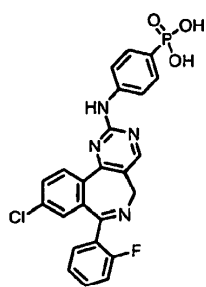
I-103



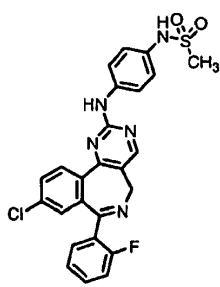
I-104



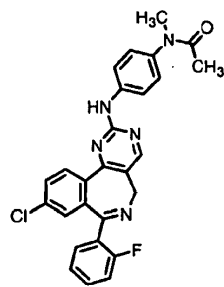
I-105



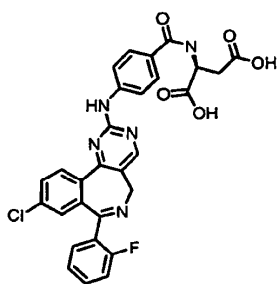
I-106



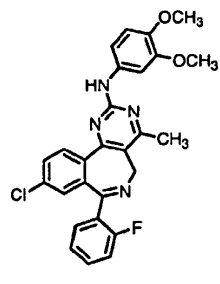
I-107



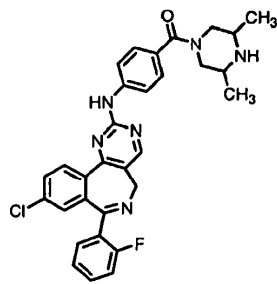
I-108



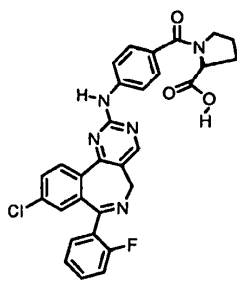
I-109



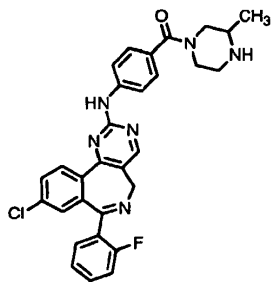
I-110



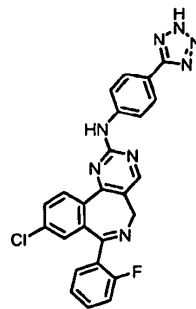
I-111



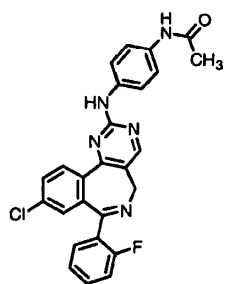
I-112



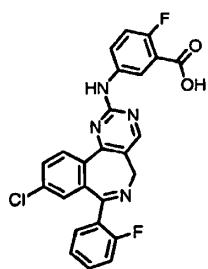
I-113



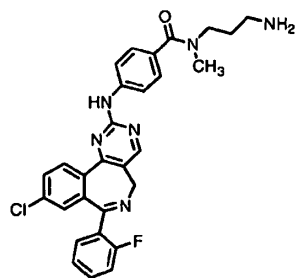
I-114



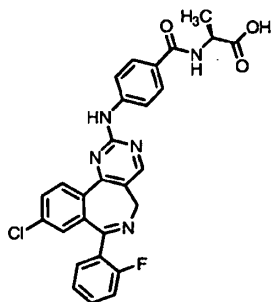
I-115



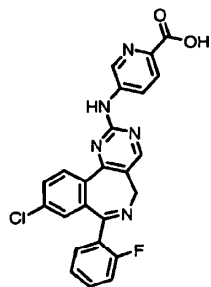
I-116



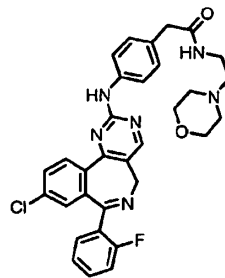
I-117



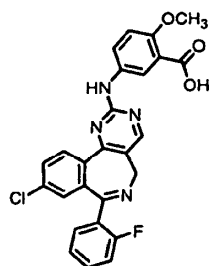
I-118



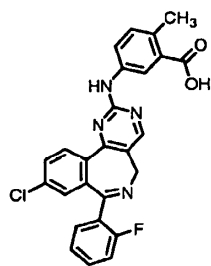
I-119



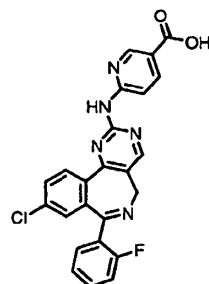
I-120



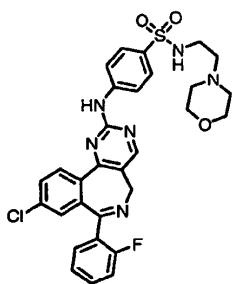
I-121



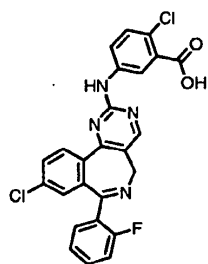
I-122



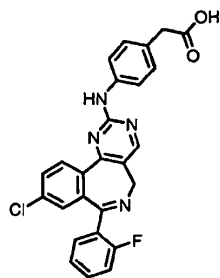
I-123



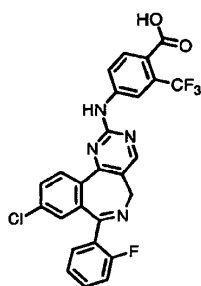
I-124



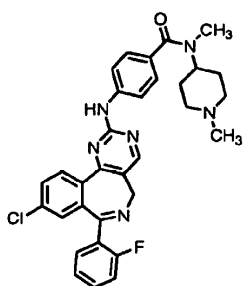
I-125



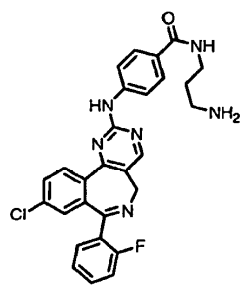
I-126



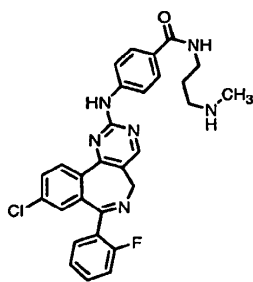
I-127



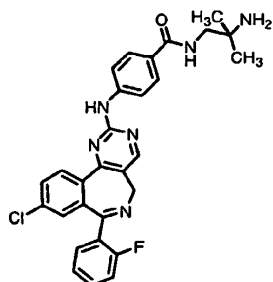
I-128



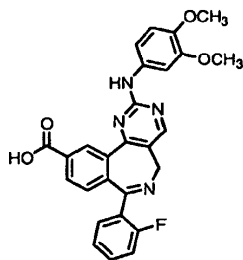
I-129



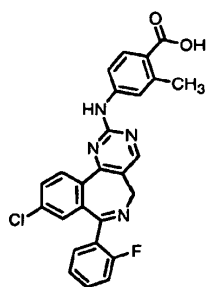
I-130



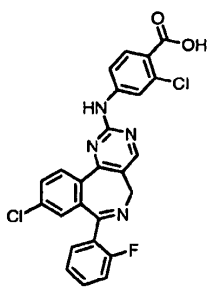
I-131



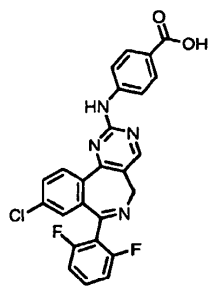
I-132



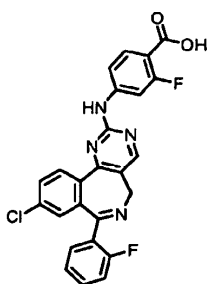
I-133



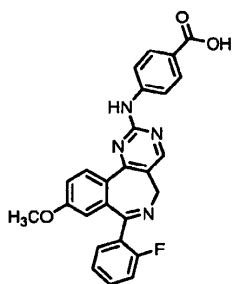
I-134



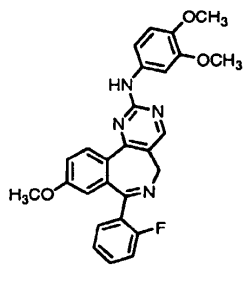
I-135



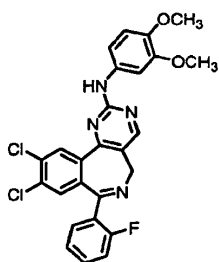
I-136



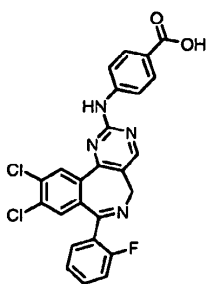
I-137



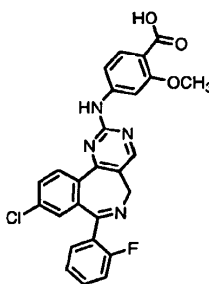
I-138



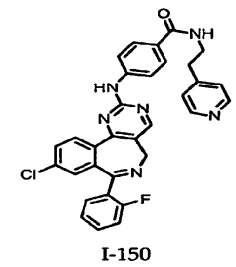
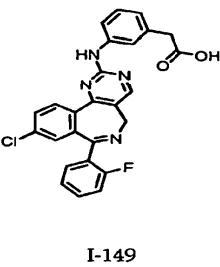
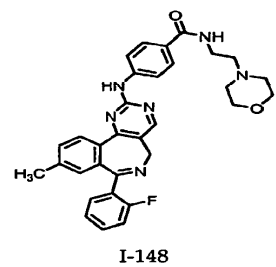
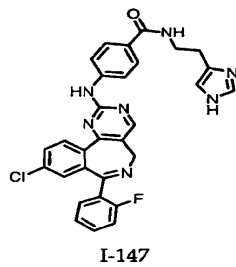
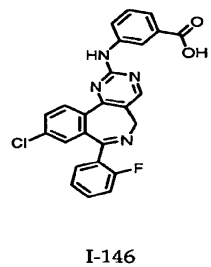
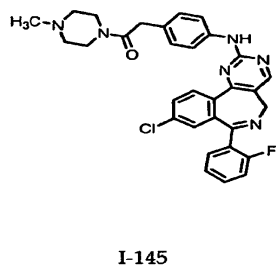
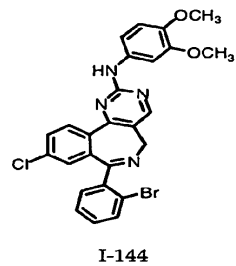
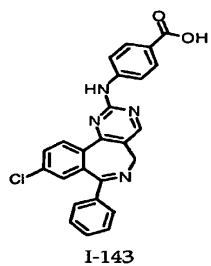
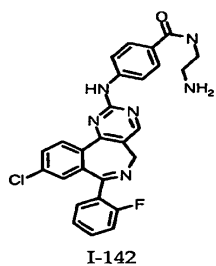
I-139

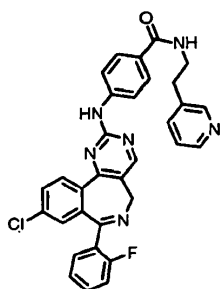


I-140

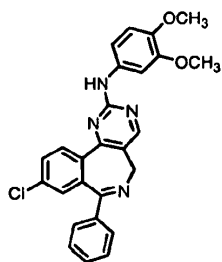


I-141

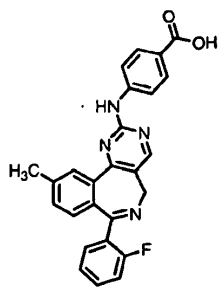




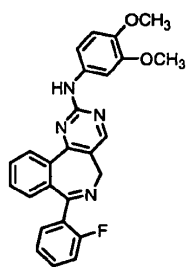
I-151



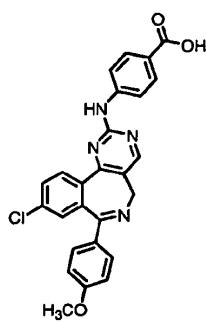
I-152



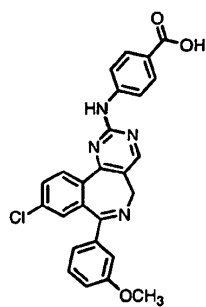
I-153



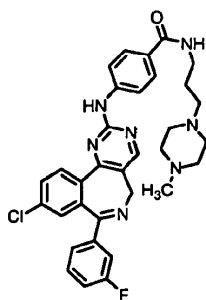
I-154



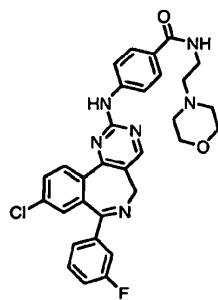
I-155



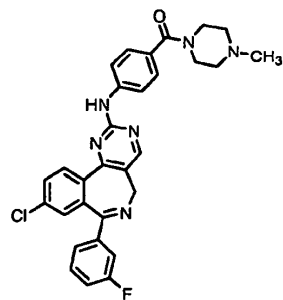
I-156



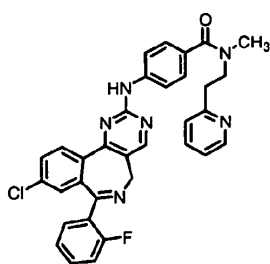
I-157



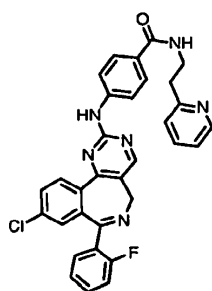
I-158



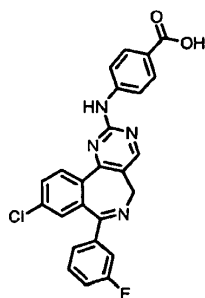
I-159



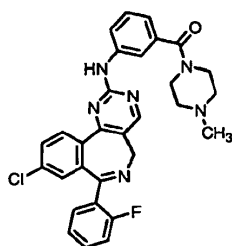
I-160



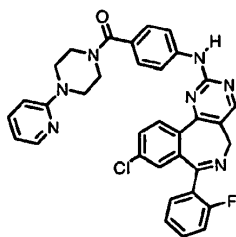
I-161



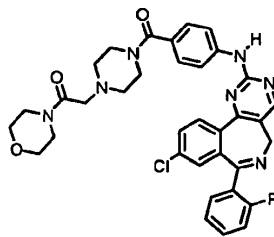
I-162



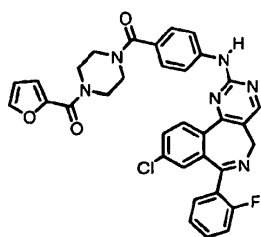
I-163



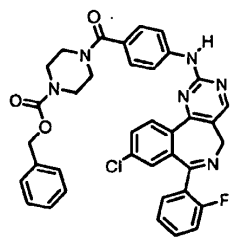
I-164



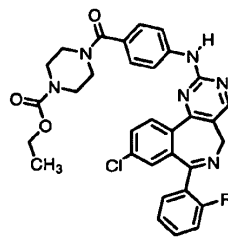
I-165



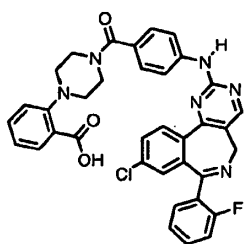
I-166



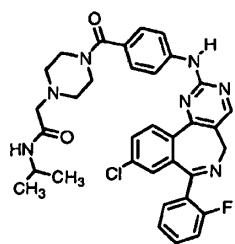
I-167



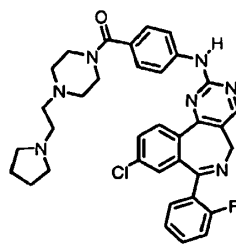
I-168



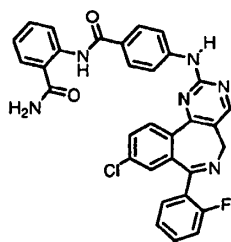
I-169



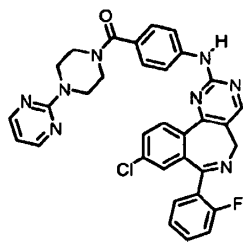
I-170



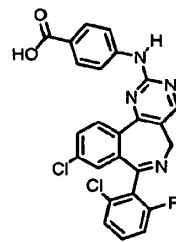
I-171



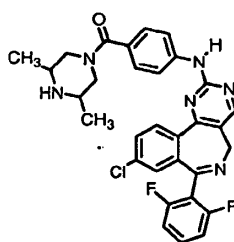
I-172



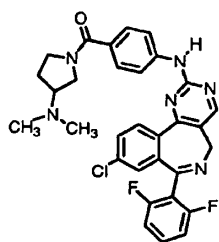
I-173



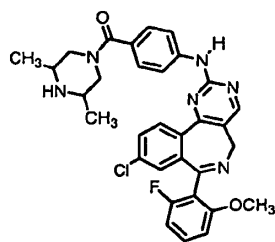
I-174



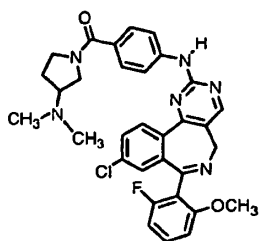
I-175



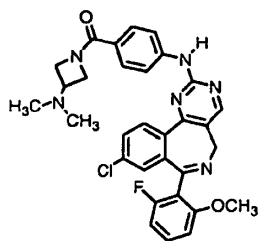
I-176



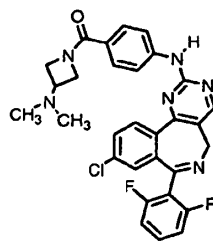
I-177



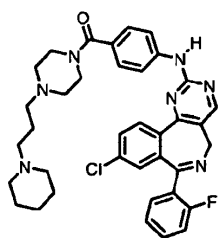
I-178



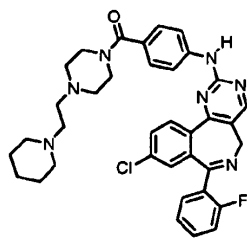
I-179



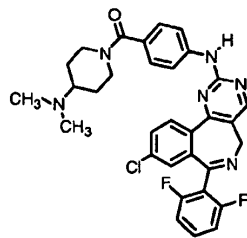
I-180



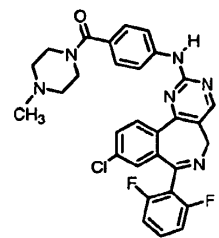
I-181



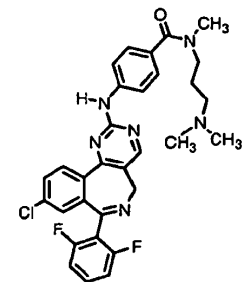
I-182



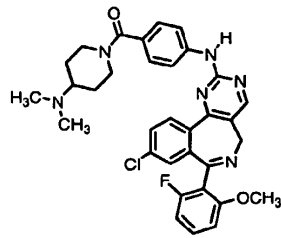
I-183



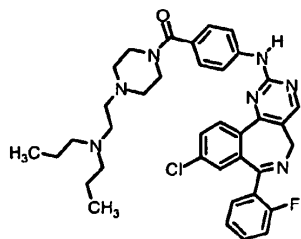
I-184



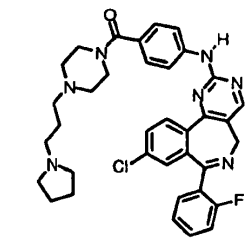
I-185



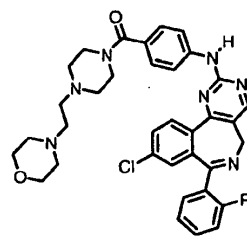
I-186



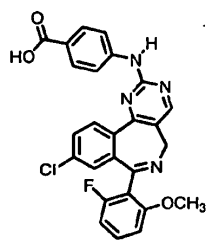
I-187



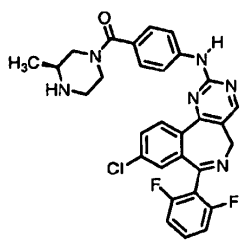
I-188



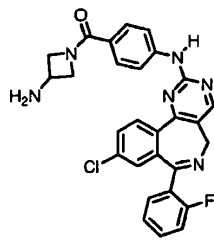
I-189



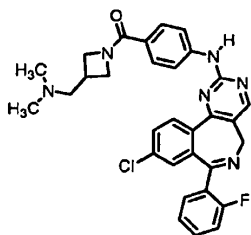
I-190



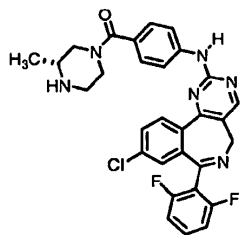
I-191



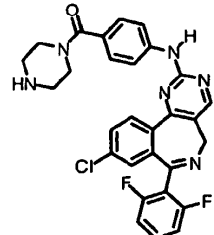
I-192



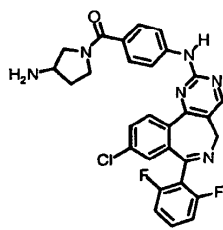
I-193



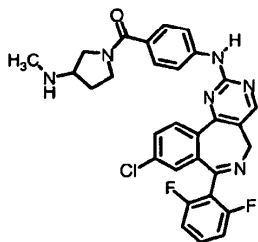
I-194



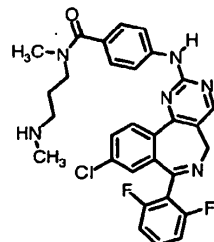
I-195



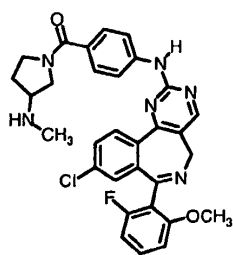
I-196



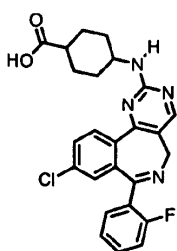
I-197



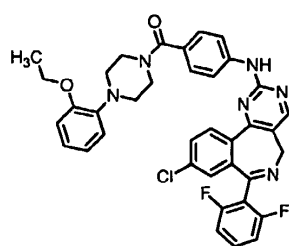
I-198



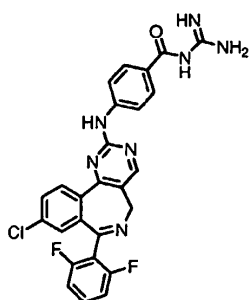
I-199



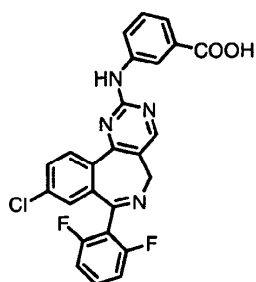
I-200



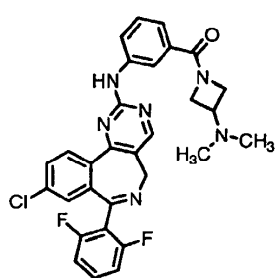
I-201



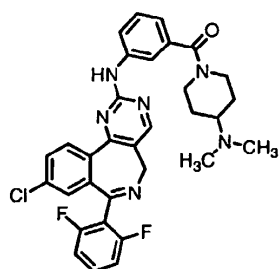
I-202



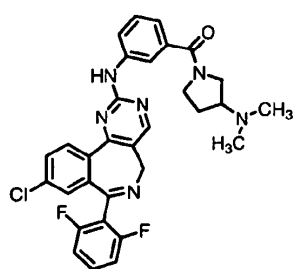
I-203



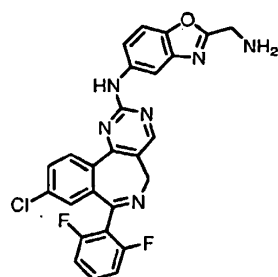
I-204



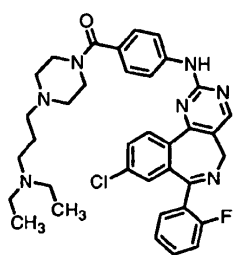
I-205



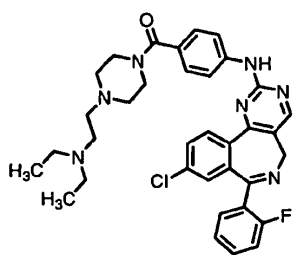
I-206



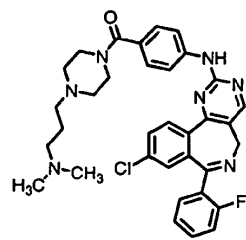
I-207



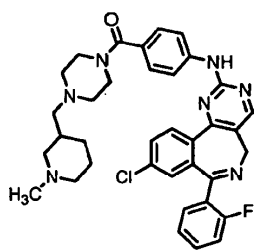
I-208



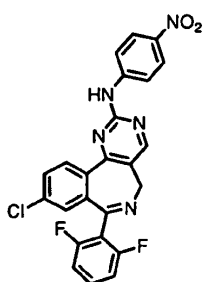
I-209



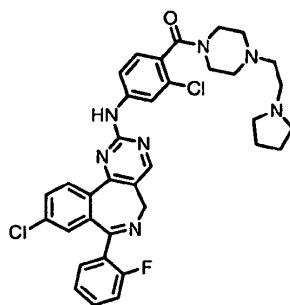
I-210



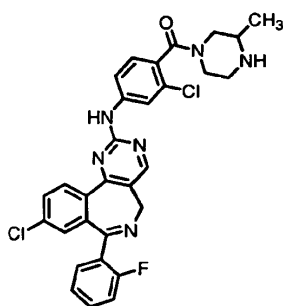
I-211



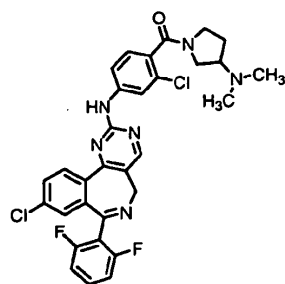
I-212



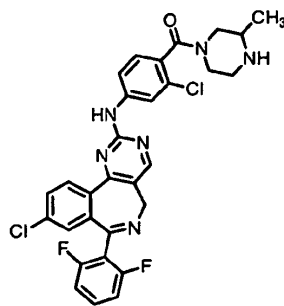
I-213



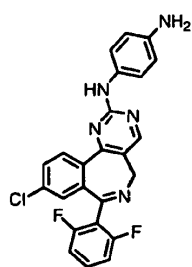
I-214



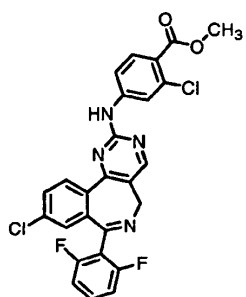
I-215



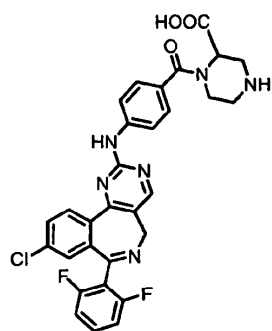
I-216



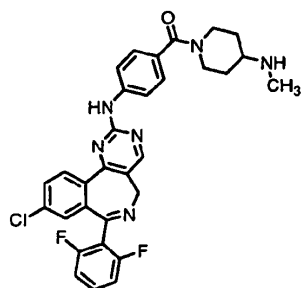
I-217



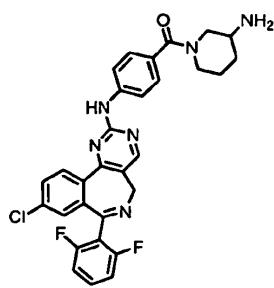
I-218



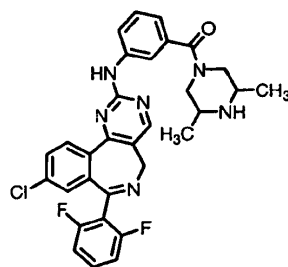
I-219



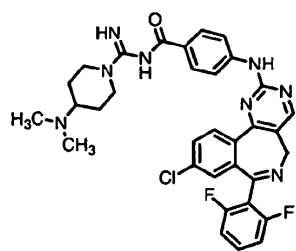
I-220



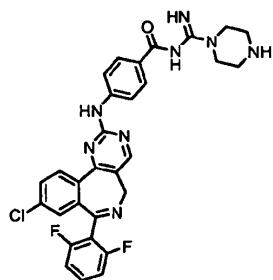
I-221



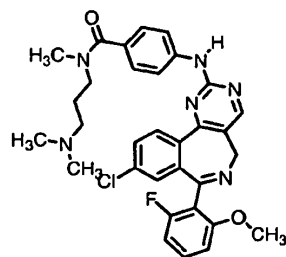
I-222



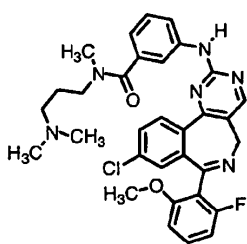
I-223



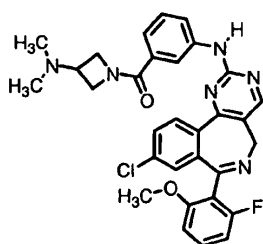
I-224



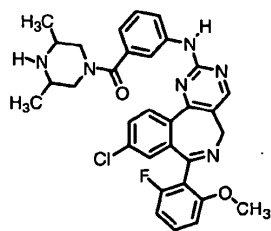
I-225



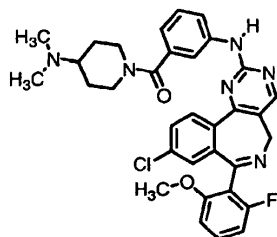
I-226



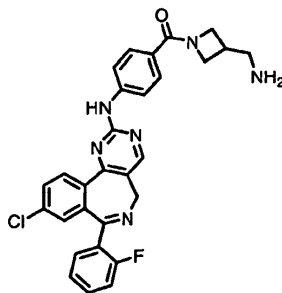
I-227



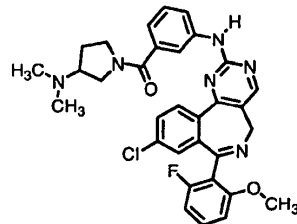
I-228



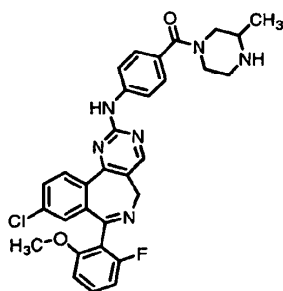
I-229



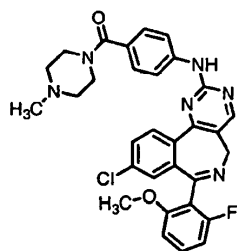
I-230



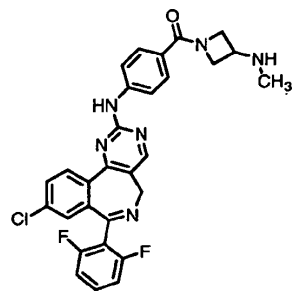
I-231



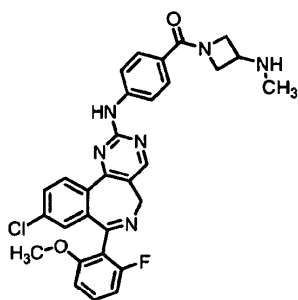
I-232



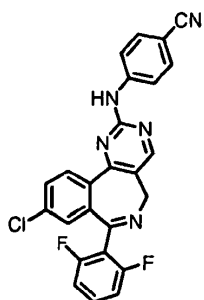
I-233



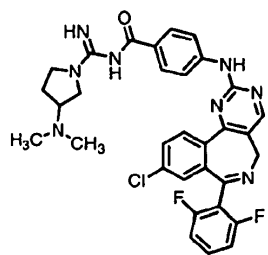
I-234



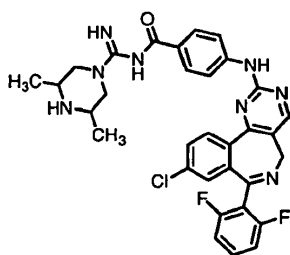
I-235



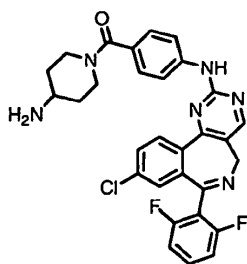
I-236



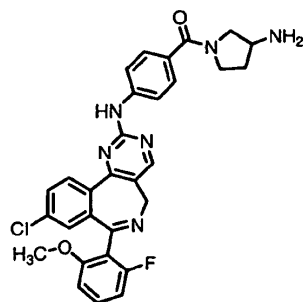
I-237



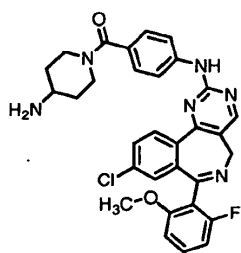
I-238



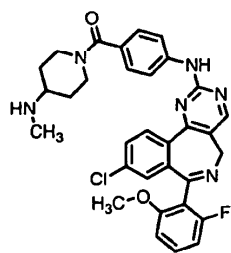
I-239



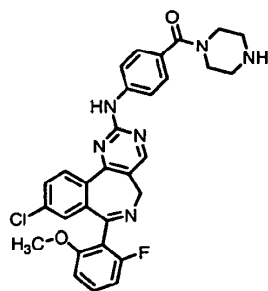
I-240



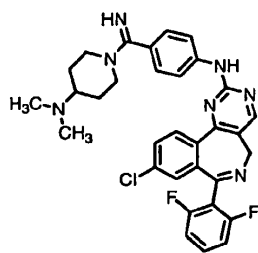
I-241



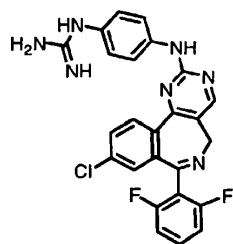
I-242



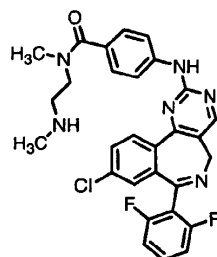
I-243



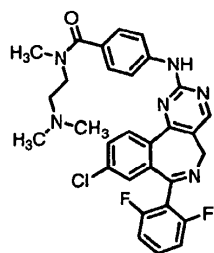
I-244



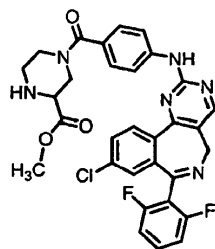
I-245



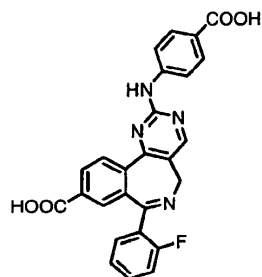
I-246



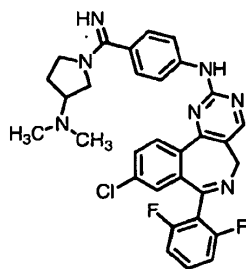
I-247



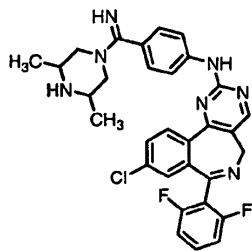
I-248



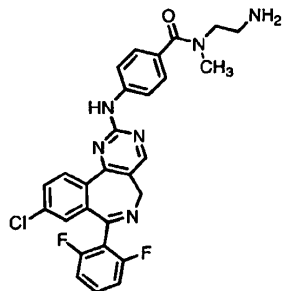
I-249



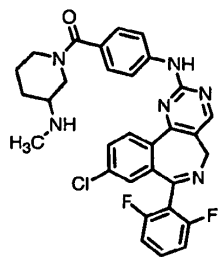
I-250



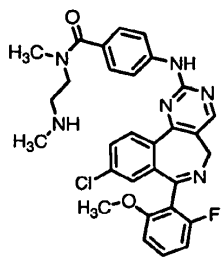
I-251



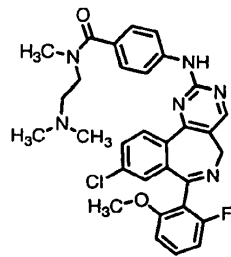
I-252



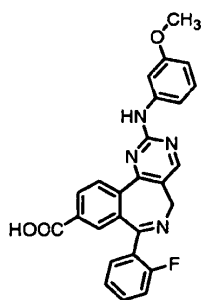
I-253



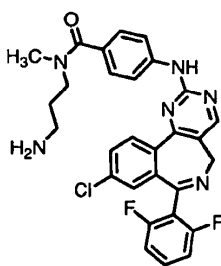
I-254



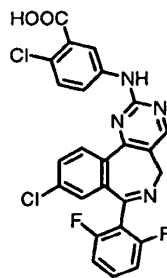
I-255



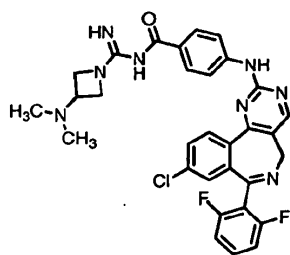
I-256



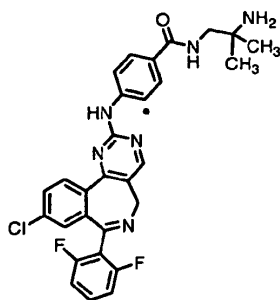
I-257



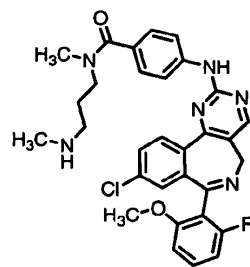
I-258



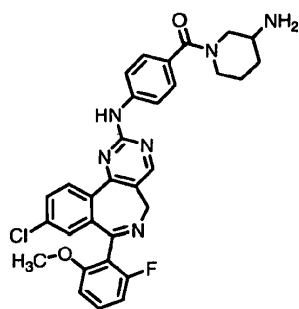
I-259



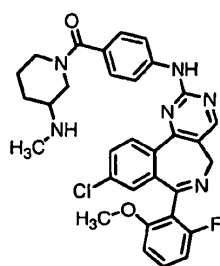
I-260



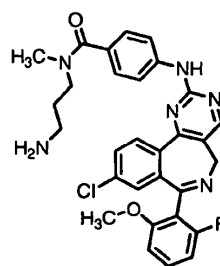
I-261



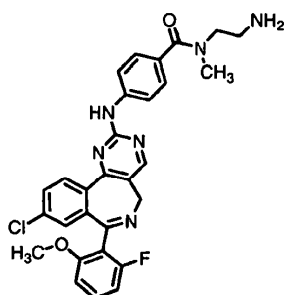
I-262



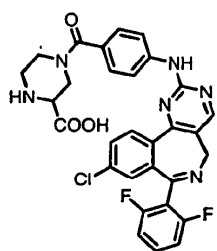
I-263



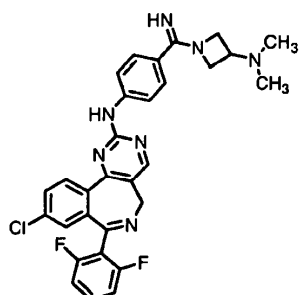
I-264



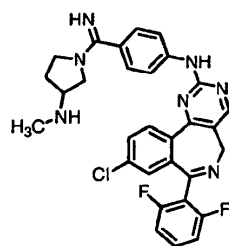
I-265



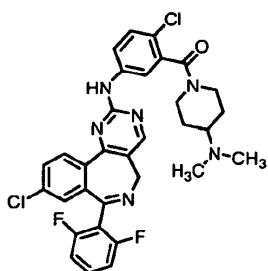
I-266



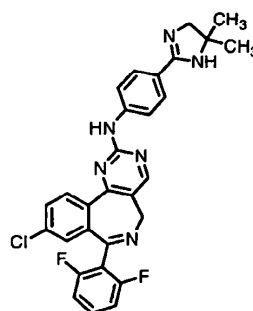
I-267



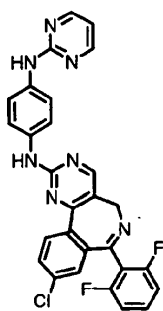
I-268



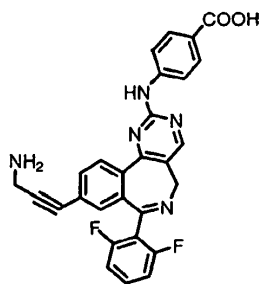
I-269



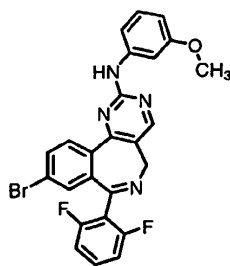
I-270



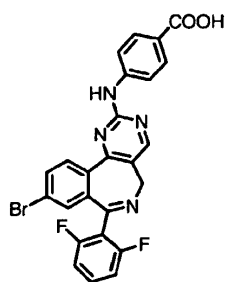
I-271



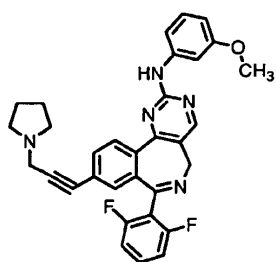
I-272



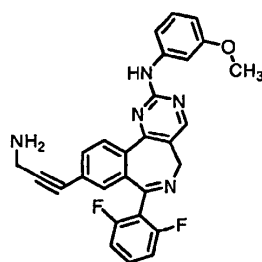
I-273



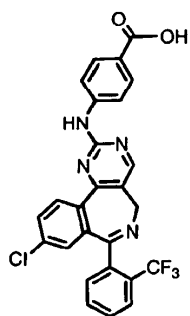
I-274



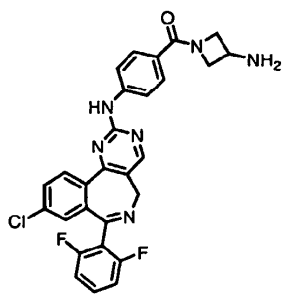
I-275



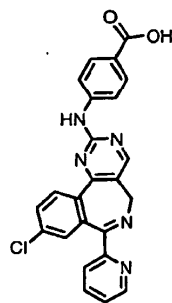
I-276



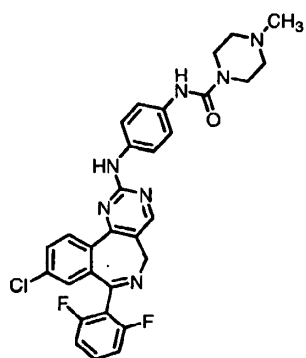
I-277



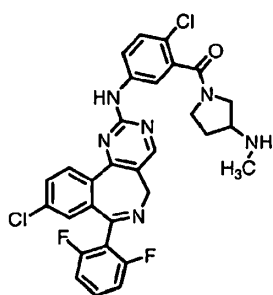
I-278



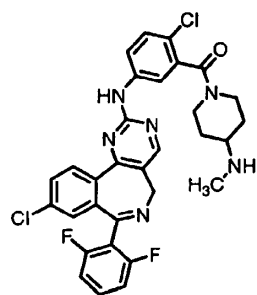
I-279



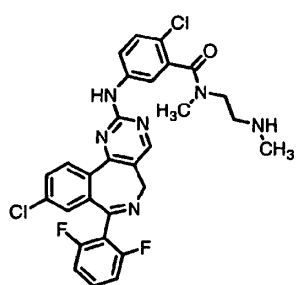
I-280



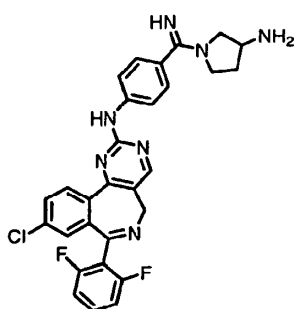
I-281



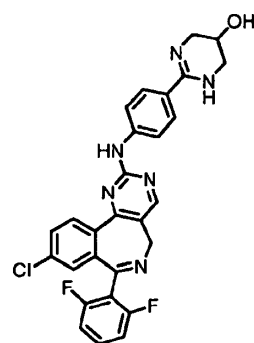
I-282



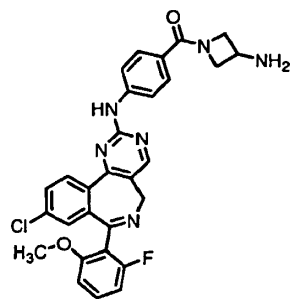
I-283



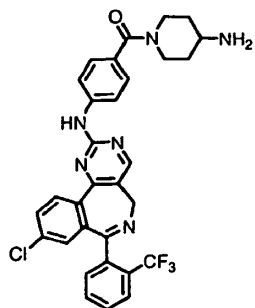
I-284



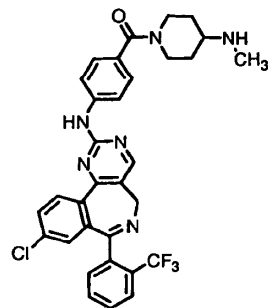
I-285



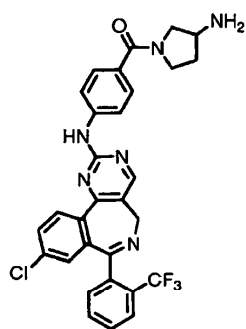
I-286



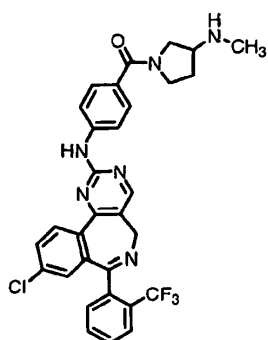
I-287



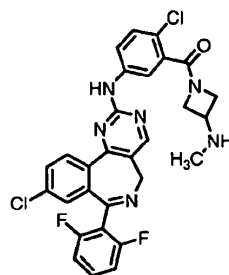
I-288



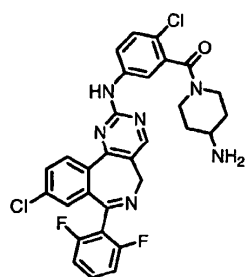
I-289



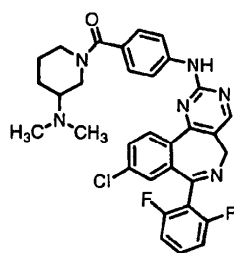
I-290



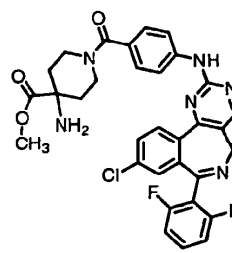
I-291



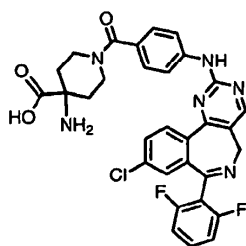
I-292



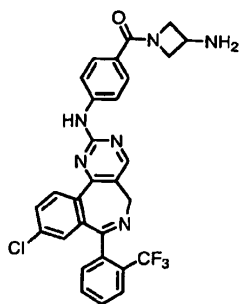
I-293



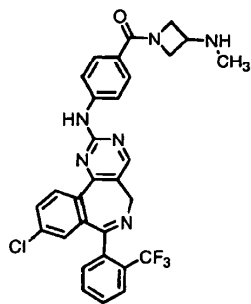
I-294



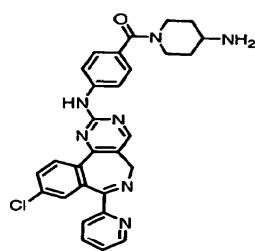
I-295



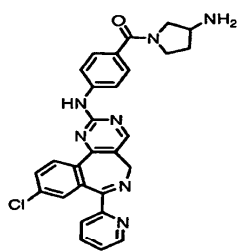
I-296



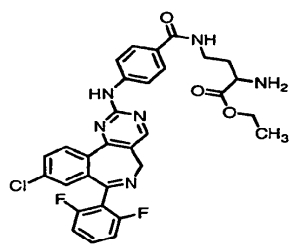
I-297



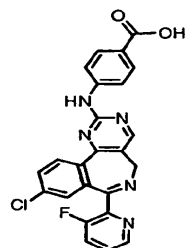
I-298



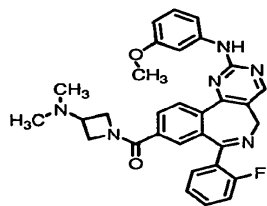
I-299



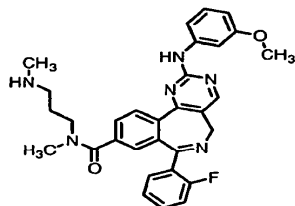
I-300



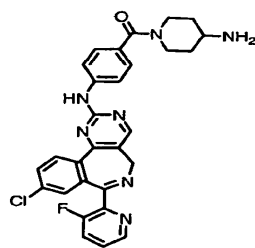
I-301



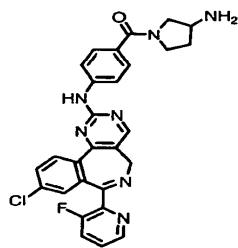
I-302



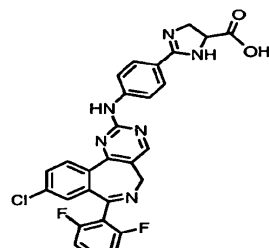
I-303



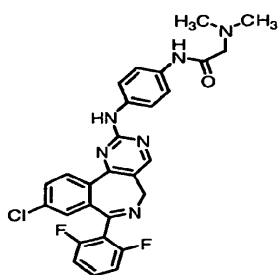
I-304



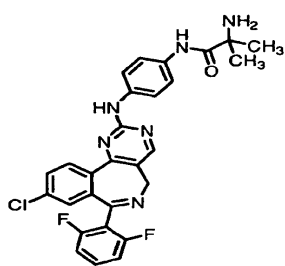
I-305



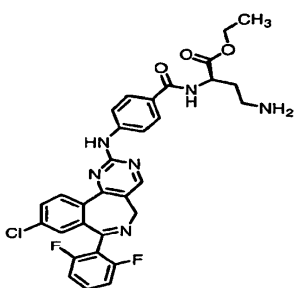
I-306



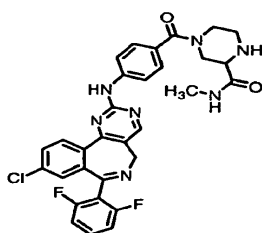
I-307



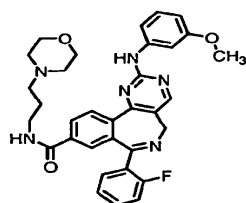
I-308



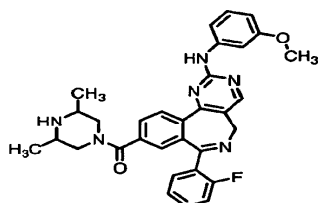
I-309



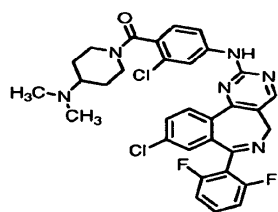
I-310



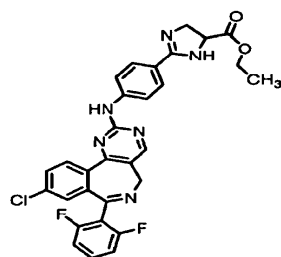
I-311



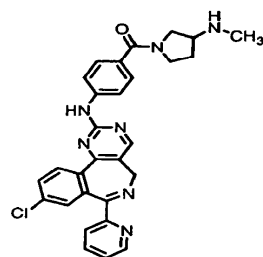
I-312



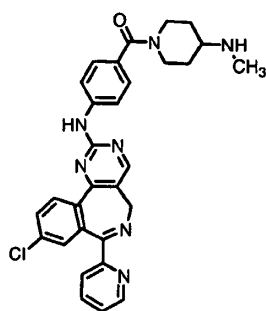
I-313



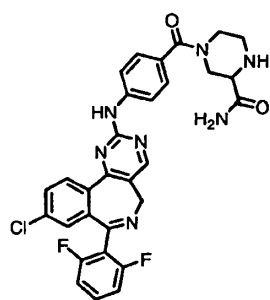
I-314



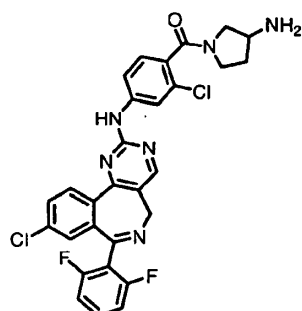
I-315



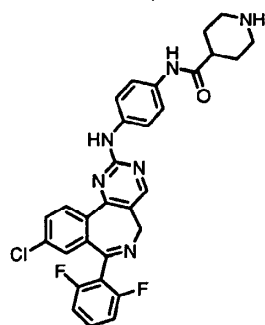
I-316



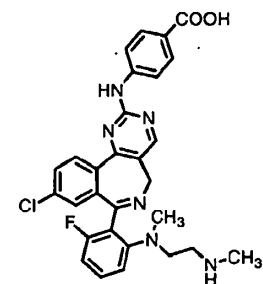
I-317



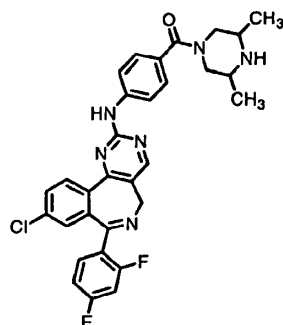
I-318



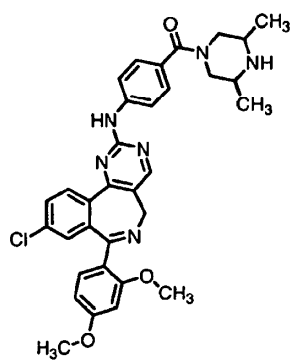
I-319



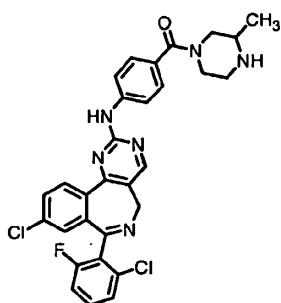
I-320



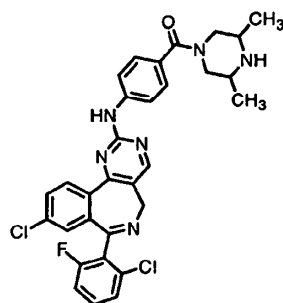
I-321



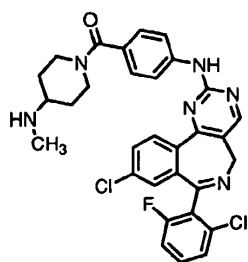
I-322



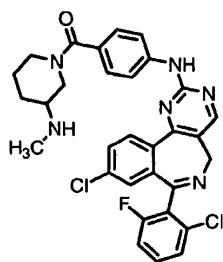
I-323



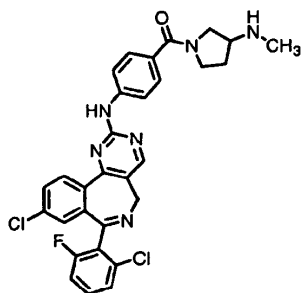
I-324



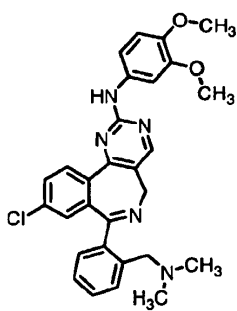
I-325



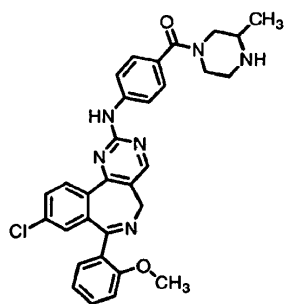
I-326



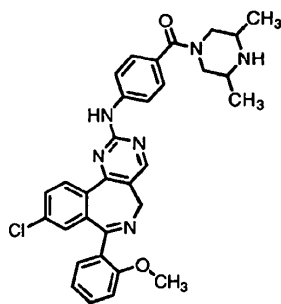
I-327



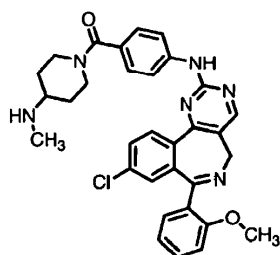
I-328



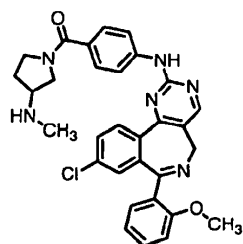
I-329



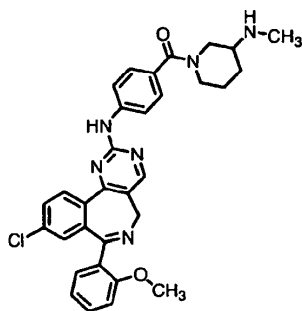
I-330



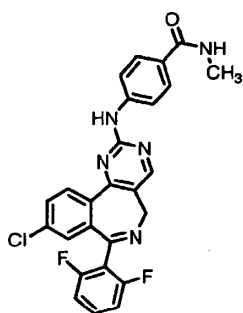
I-331



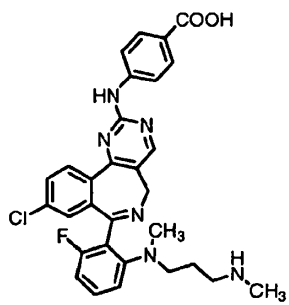
I-332



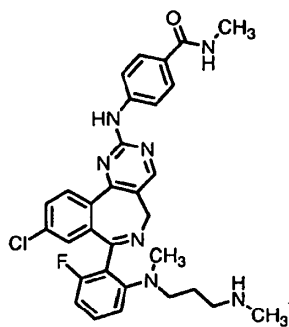
I-333



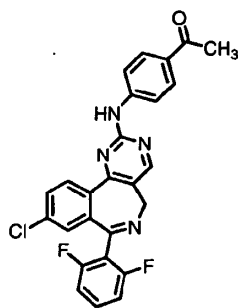
I-334



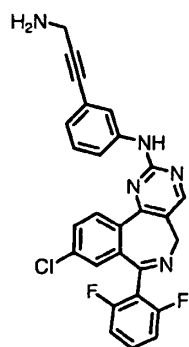
I-335



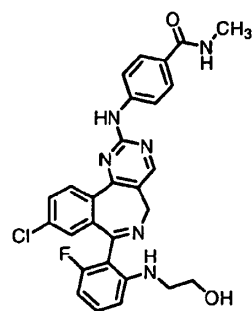
I-336



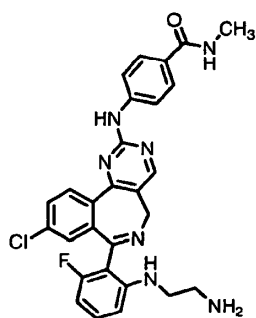
I-337



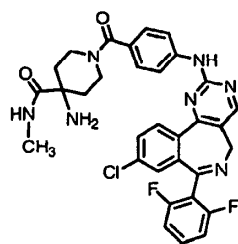
I-338



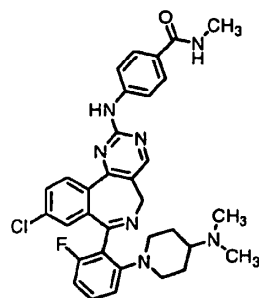
I-339



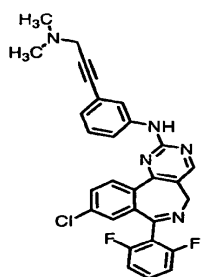
I-340



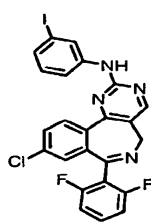
I-341



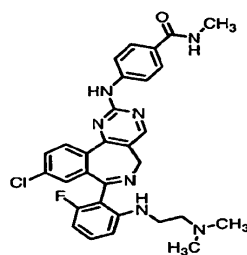
I-342



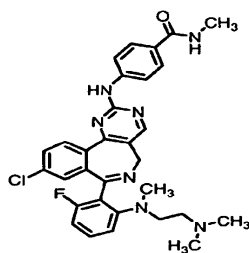
I-343



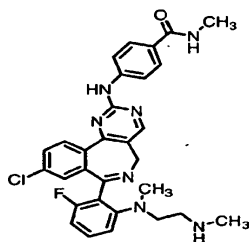
I-344



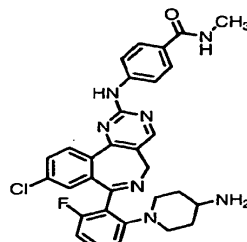
I-345



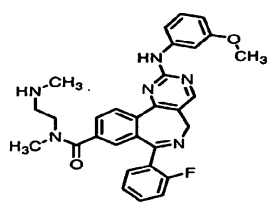
I-346



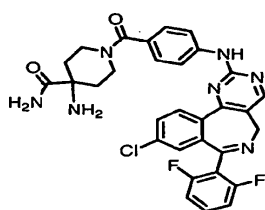
I-347



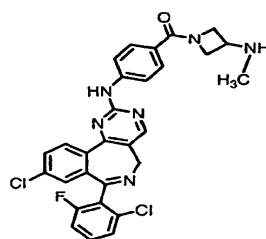
I-348



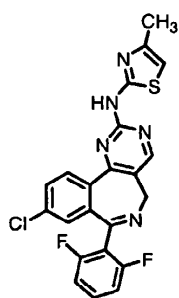
I-349



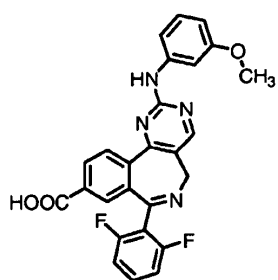
I-350



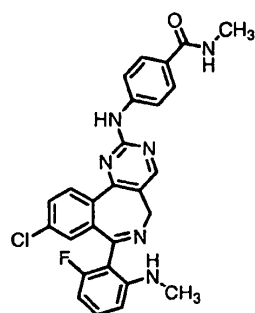
I-351



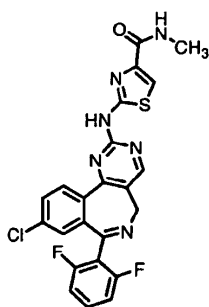
I-352



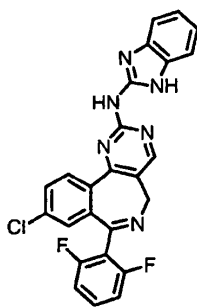
I-353



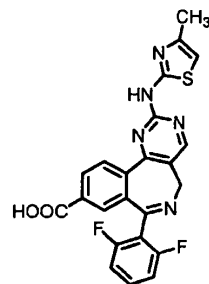
I-354



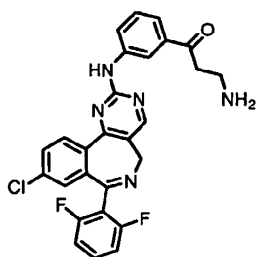
I-355



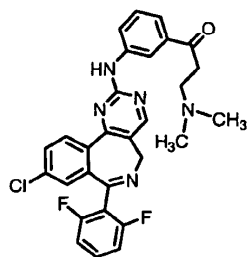
I-356



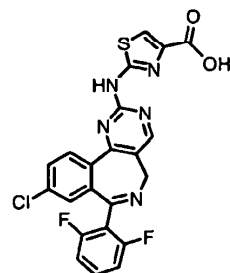
I-357



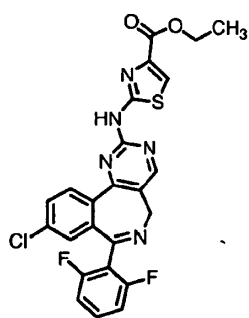
I-358



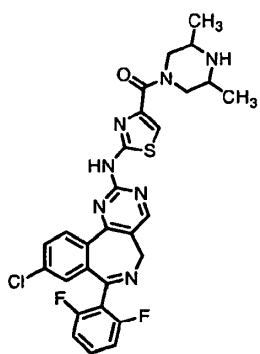
I-359



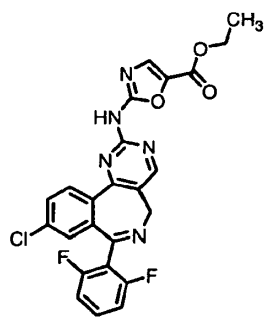
I-360



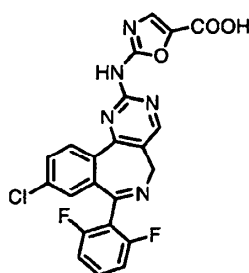
I-361



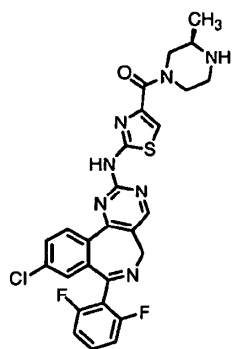
I-362



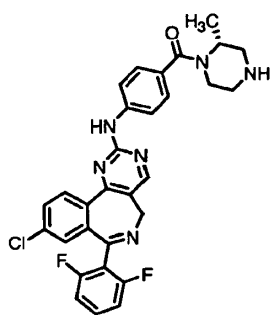
I-363



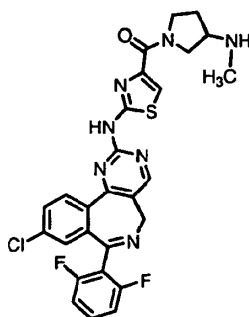
I-364



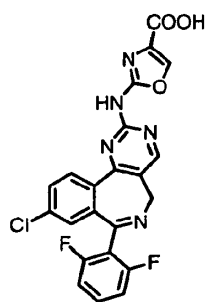
I-365



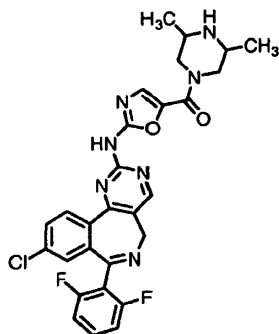
I-366



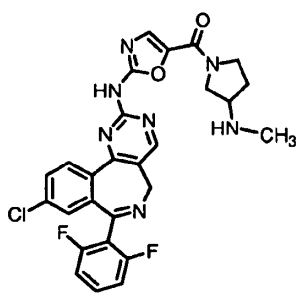
I-367



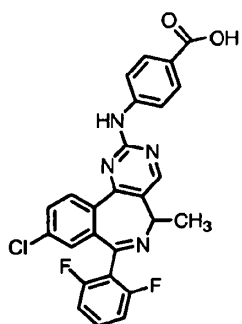
I-368



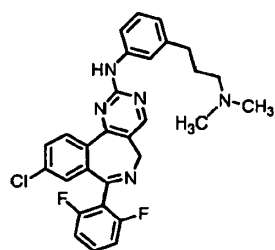
I-369



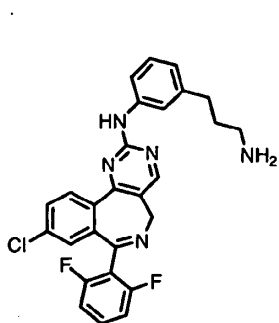
I-370



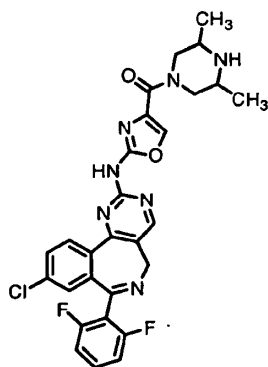
I-371



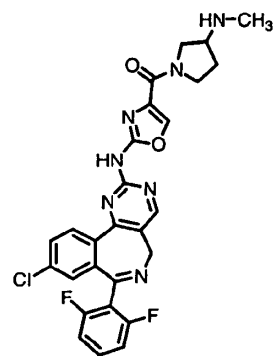
I-372



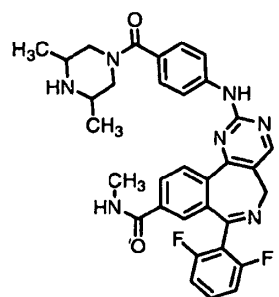
I-373



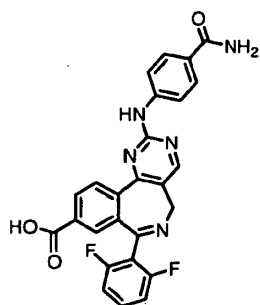
I-374



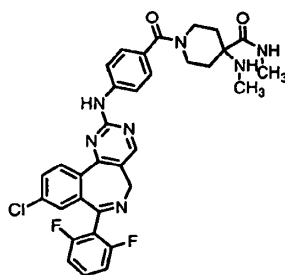
I-375



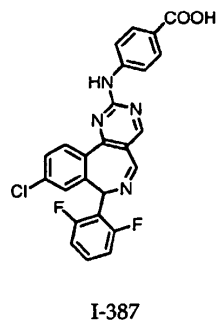
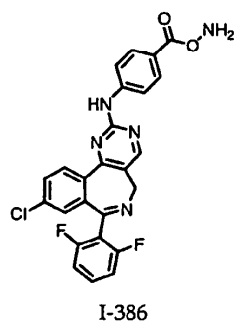
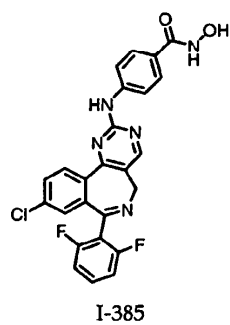
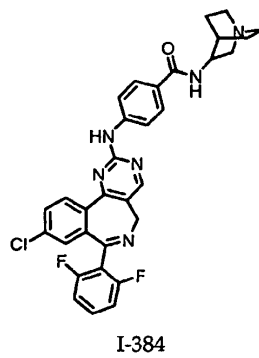
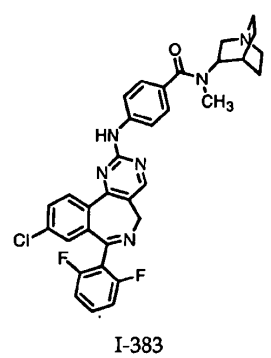
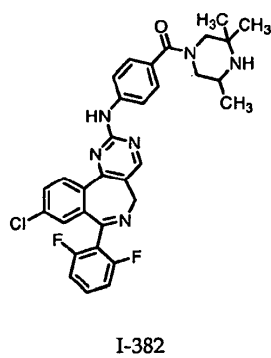
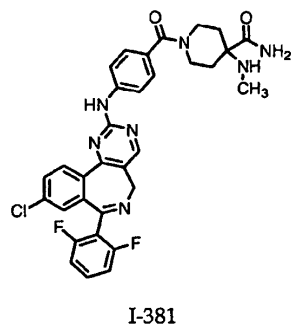
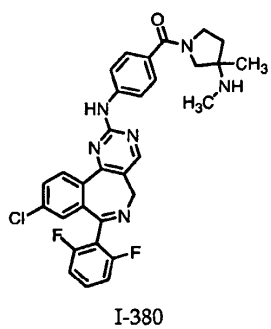
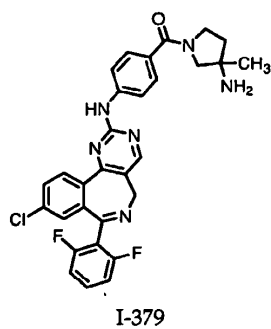
I-376

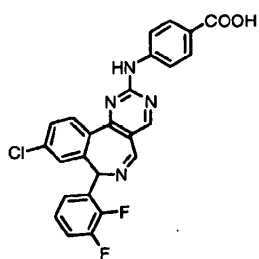


I-377

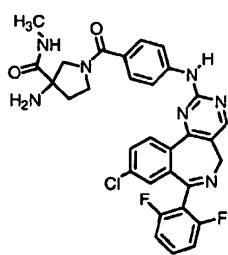


I-378

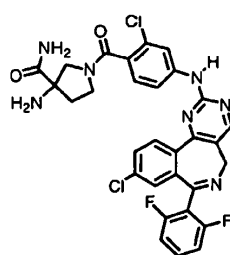




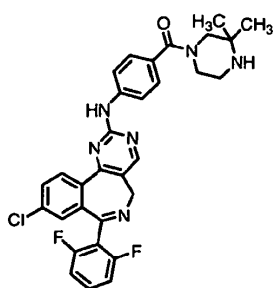
I-388



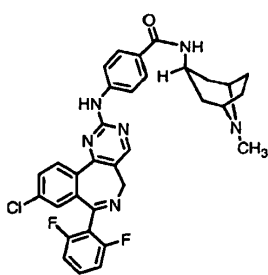
I-389



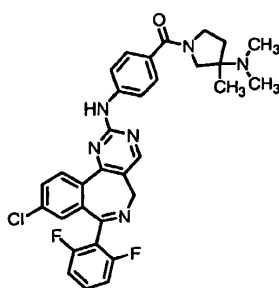
I-390



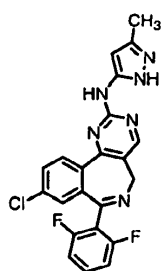
I-391



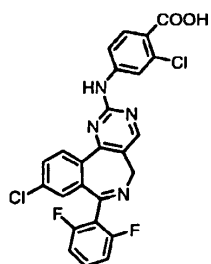
I-392



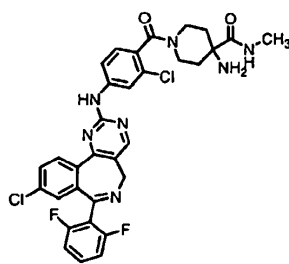
I-393



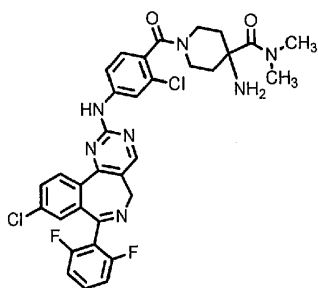
I-394



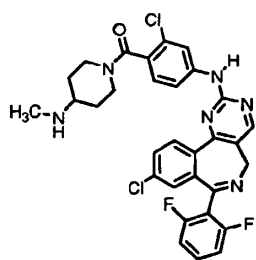
I-395



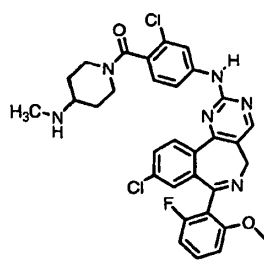
I-396



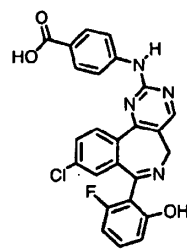
I-397



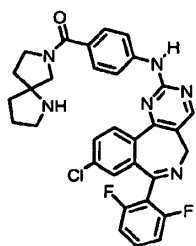
I-406



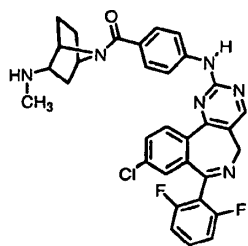
I-407



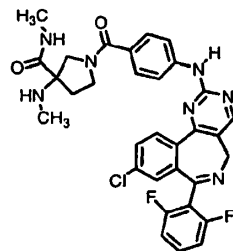
I-408



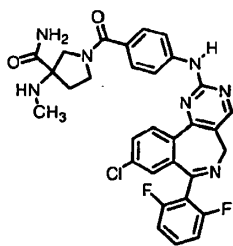
I-409



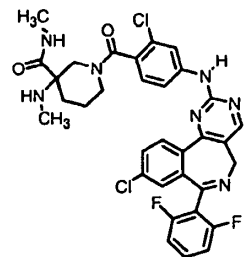
I-410



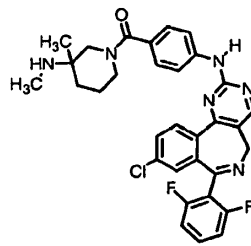
I-411



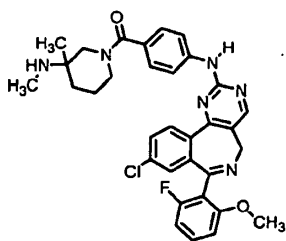
I-412



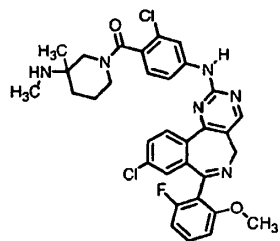
I-413



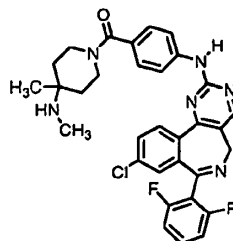
I-414



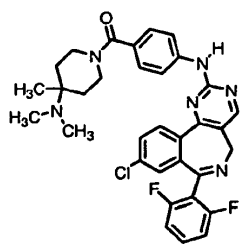
I-415



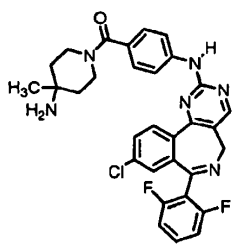
I-416



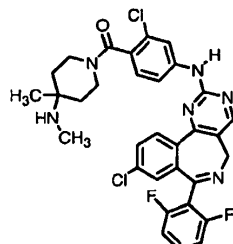
I-417



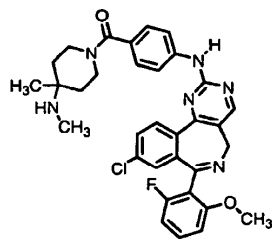
I-418



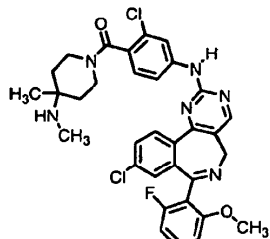
I-419



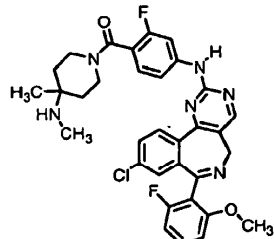
I-420



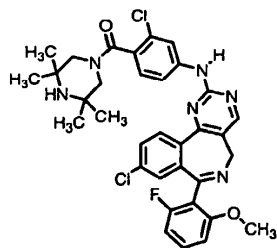
I-421



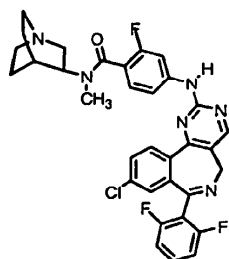
I-422



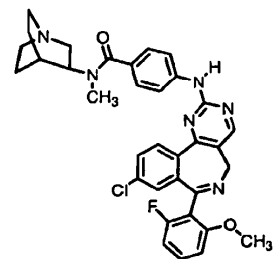
I-423



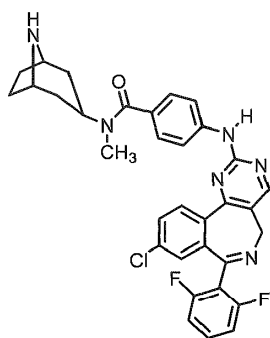
I-424



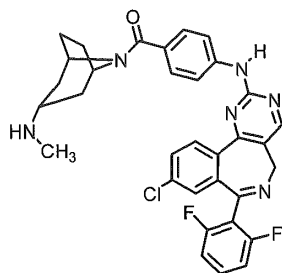
I-425



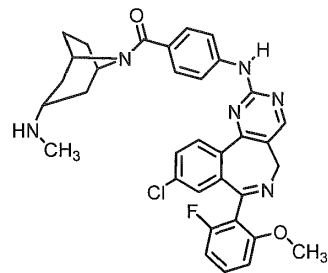
I-426



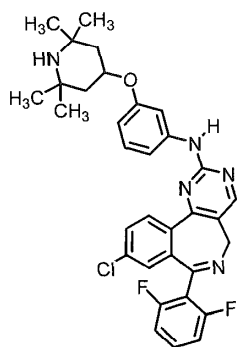
I-427



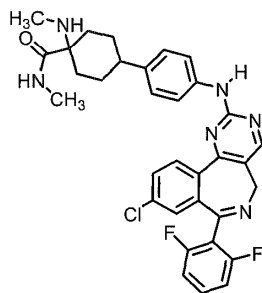
I-428



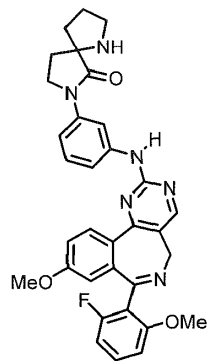
I-429



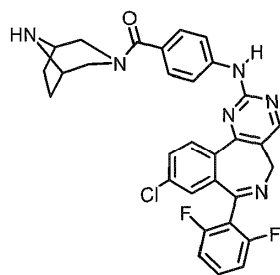
I-442



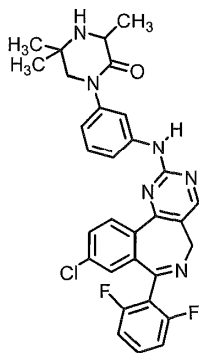
I-443



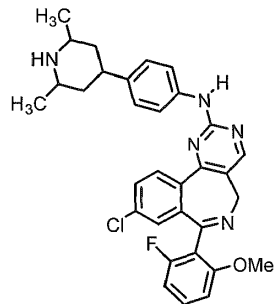
I-444



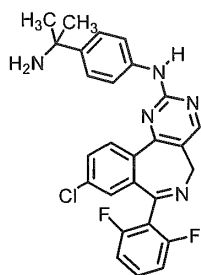
I-445



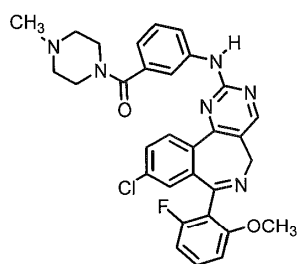
I-446



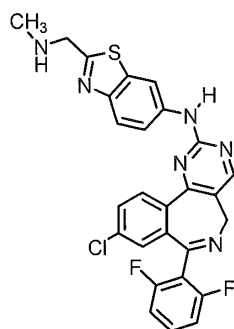
I-447



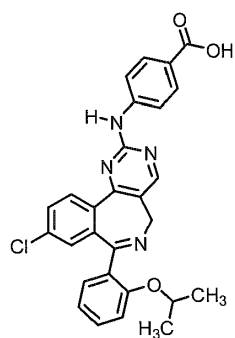
I-448



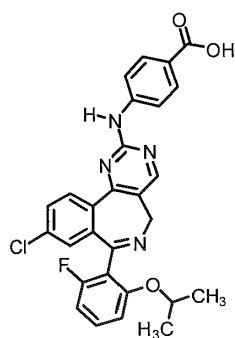
I-457



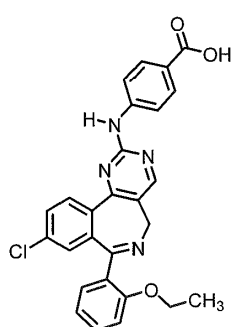
I-458



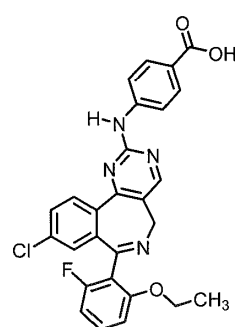
I-459



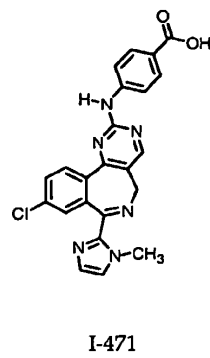
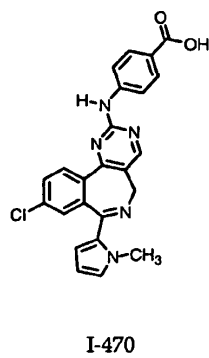
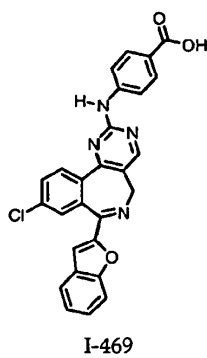
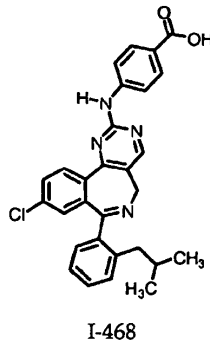
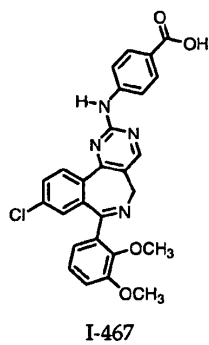
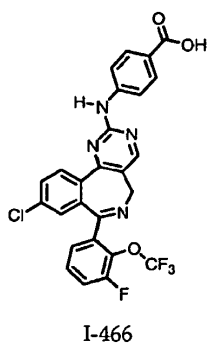
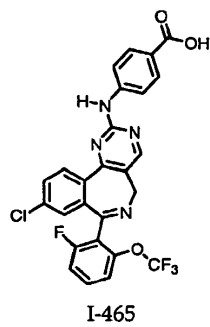
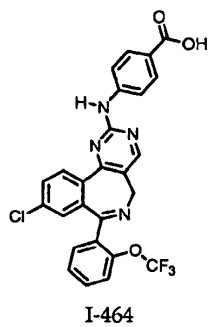
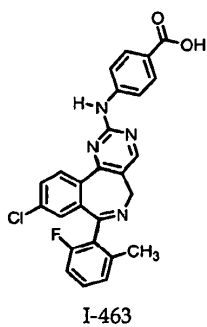
I-460

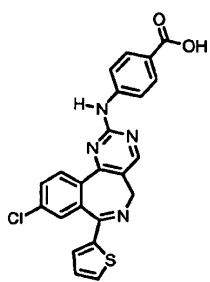


I-461

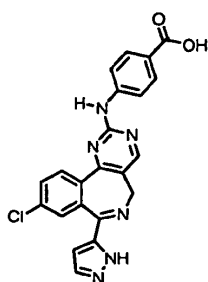


I-462

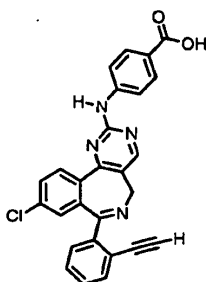




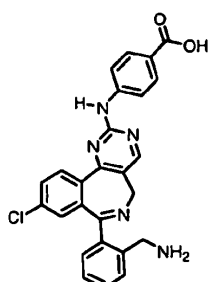
I-472



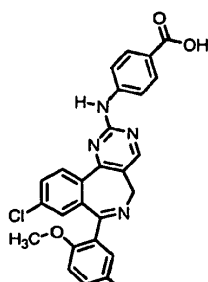
I-473



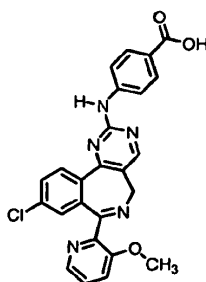
I-474



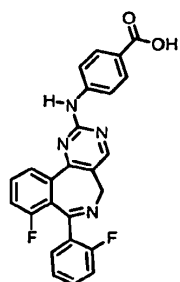
I-475



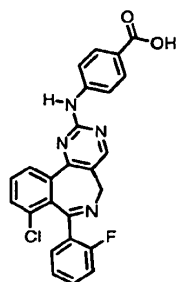
I-476



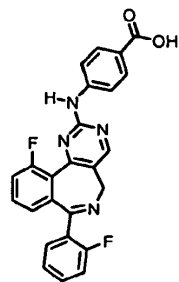
I-477



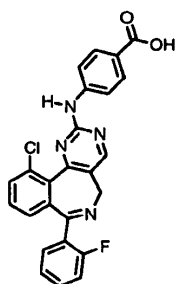
I-478



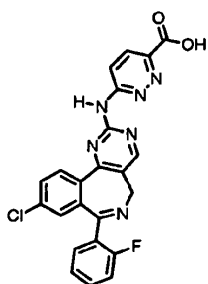
I-479



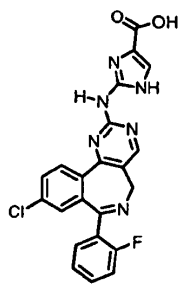
I-480



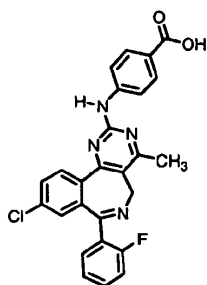
I-481



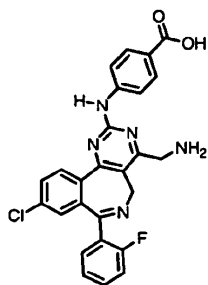
I-482



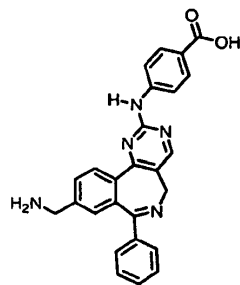
I-483



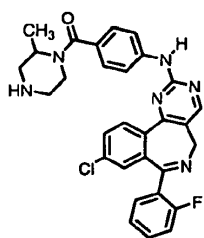
I-484



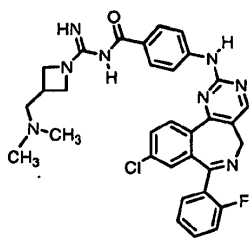
I-485



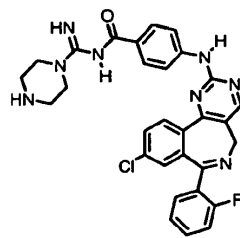
I-486



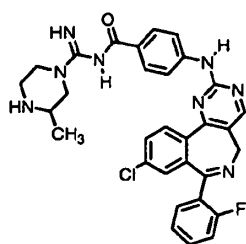
I-487



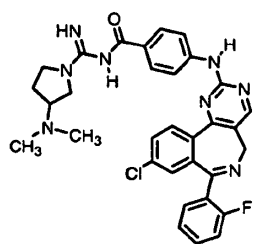
I-488



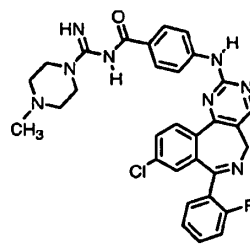
I-489



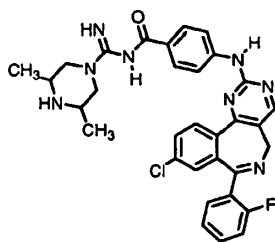
I-490



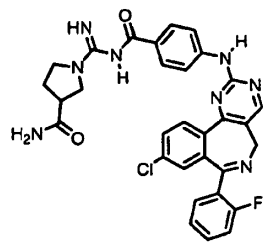
I-491



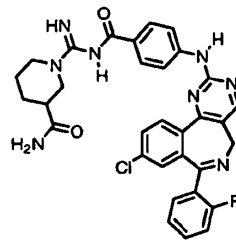
I-492



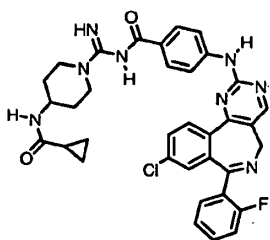
I-493



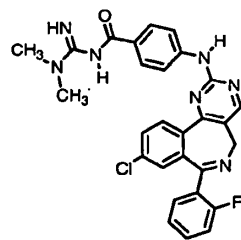
I-494



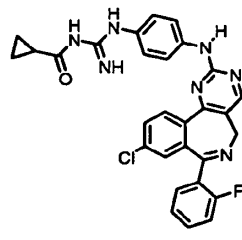
I-495



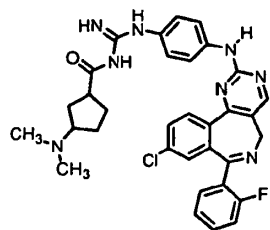
I-496



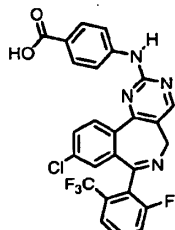
I-497



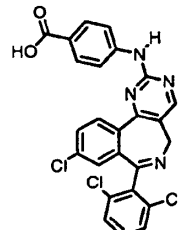
I-498



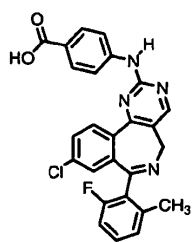
I-499



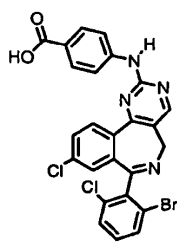
I-500



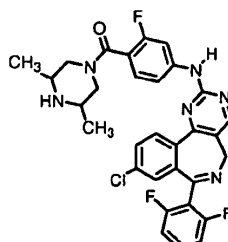
I-501



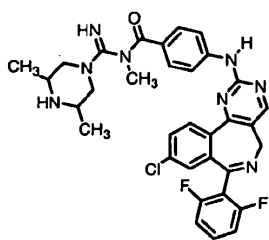
I-502



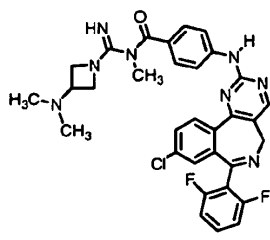
I-503



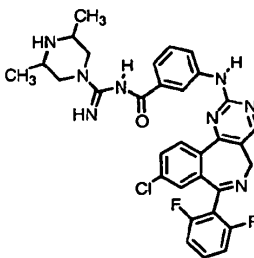
I-504



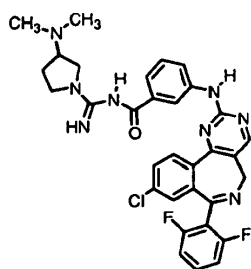
I-505



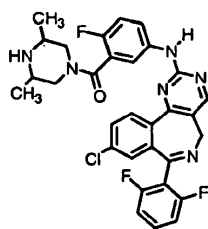
I-506



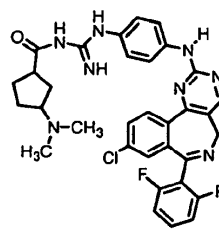
I-507



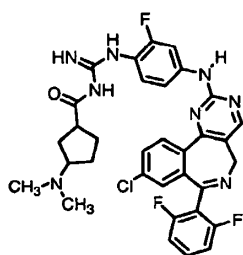
I-508



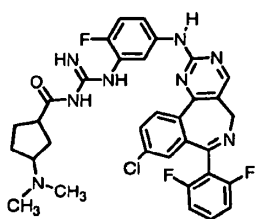
I-509



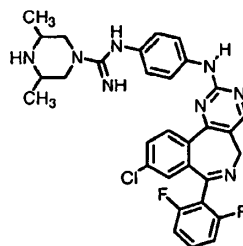
I-510



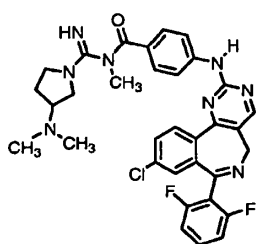
I-511



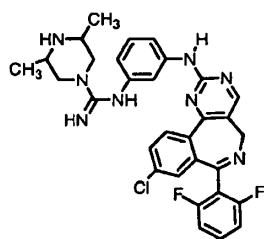
I-512



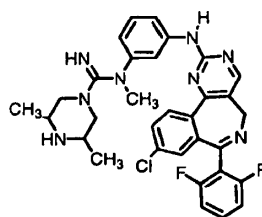
I-513



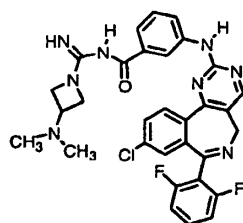
I-514



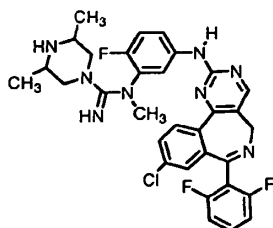
I-515



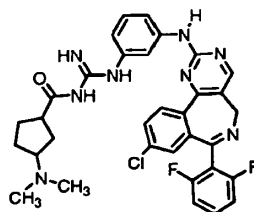
I-516



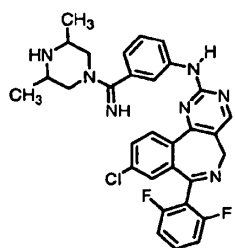
I-517



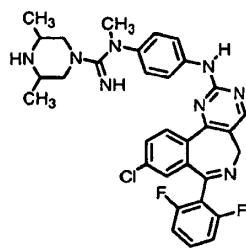
I-518



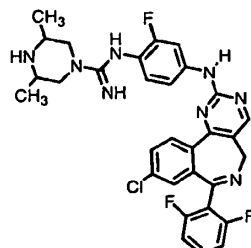
I-519



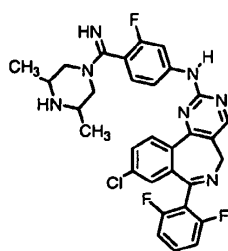
I-520



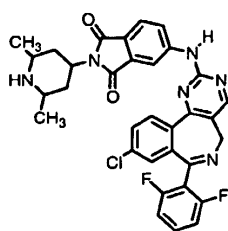
I-521



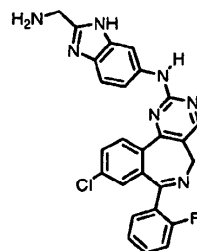
I-522



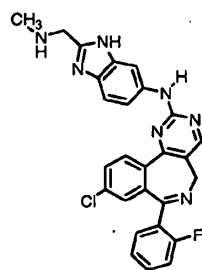
I-523



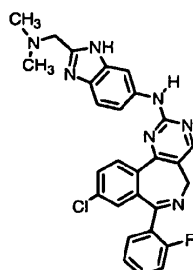
I-524



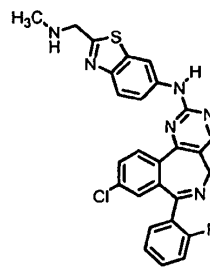
I-525



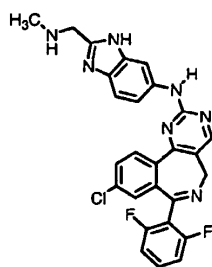
I-526



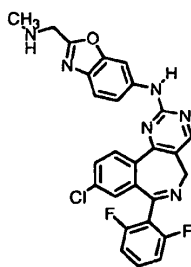
I-527



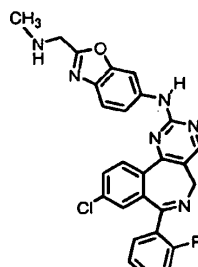
I-528



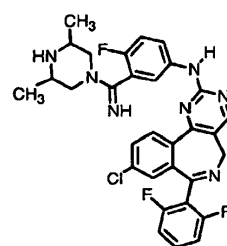
I-529



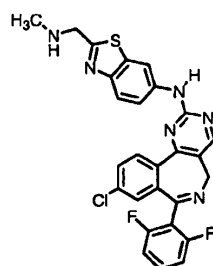
I-530



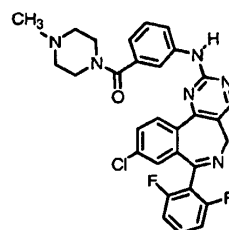
I-531



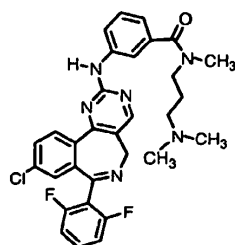
I-532



I-533



I-534



I-535

5 Los compuestos de la tabla 3 anterior también se pueden identificar mediante los nombres químicos siguientes:

I-1:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-benzamida
------	---

I-2:	N-(2-amino-etil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-benzamida
I-3:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(2-metilamino-etil)-benzamida
I-4:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida
I-5:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil-benzamida
I-6:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida
I-7:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida
I-8:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-piperazin-1-il-metanona
I-9:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-10:	{4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-11:	[4-(9-cloro-7-o-tolil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-12:	{4-[9-cloro-7-(2-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-13:	{4-[9-cloro-7-(4-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-14:	{4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-15:	2-{3-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona
I-16:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-piperidin-4-il-benzamida
I-17:	(4-amino-piperidin-1-il)-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
I-18:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona
I-19:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
I-20:	4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
I-21:	4-(9-cloro-7-o-tolil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
I-22:	4-[9-cloro-7-(2-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
I-23:	4-[9-cloro-7-(4-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
I-24:	4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
I-25:	2-{3-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-acetamida
I-26:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona
I-27:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N,N-bis-(2-idroxi-etil)-benzamida
I-28:	{4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-morfolin-4-il-metanona
I-29:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
I-30:	4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

I-31:	4-(9-cloro-7-o-tolil-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino)- <i>N</i> -(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
I-32:	4-[9-cloro-7-(2-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]- <i>N</i> -(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida
I-33:	4-[9-cloro-7-(4-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]- <i>N</i> -(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
I-34:	4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-2-hidroxi- <i>N</i> -(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
I-35:	[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-piridin-2-il-amina
I-36:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(3,5-dicloro-fenil)-amina
I-37:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(4-metoxi-fenil)-amina
I-38:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(4-etoxi-fenil)-amina
I-39:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(3-metoxi-fenil)-amina
I-40:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(2-metoxi-fenil)-amina
I-41:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina
I-42:	[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina
I-43:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(3-cloro-fenil)-amina
I-44:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(2-cloro-fenil)-amina
I-45:	4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenol
I-46:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina
I-47:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amina
I-48:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(4-piridin-4-il-metil-fenil)-amina
I-49:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzonitrilo
I-50:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(4-nitro-fenil)-amina
I-51:	ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-52:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-53:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-54:	ácido 4-(9-cloro-7-o-tolil-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino)-benzoico
I-55:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-56:	ácido 4-[9-cloro-7-(4-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-57:	ácido 4-[9-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-58:	ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metil-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-59:	ácido 4-[10-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-60:	ácido 4-[10-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-61:	ácido 4-[10-bromo-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-62:	ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-10-metoxi-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-63:	4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzamida
I-64:	3-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzamida
I-65:	ácido {3-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-acético
I-66:	2-{3-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-acetamida
I-67:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-bencenosulfónico
I-68:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-bencenosulfonamida
I-69:	4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[c]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]- <i>N</i> -(5-metil-isoxazol-3-il)-bencenosulfonamida

I-70:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-amina
I-71:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-72:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-73:	[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-74:	(9-cloro-7-o-tolil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-75:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-76:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-9-isopropil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-77:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[10-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-78:	[10-bromo-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-79:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-10-trifluorometil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-80:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-10-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-81:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-10-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-82:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-11-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-83:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amina
I-84:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-amina
I-85:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-hidroxi-benzoico
I-86:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-hidroxi-benzoico
I-87:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dicloro-fenil)-amina
I-88:	[9-cloro-7-(2-cloro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,5-dimetoxi-fenil)amina
I-89:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,5-dimetil-fenil)-amina
I-90:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-fenil-amina
I-91:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,5-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-92:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,3-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-93:	(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-{4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
I-94:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,5-dimetoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-95:	4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida
I-96:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,4-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-97:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,4-difluoro-fenil)-7H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-98:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-dimetilamino-azetidín-1-il)-metanona
I-99:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzamida
I-100:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
I-101:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,4-dimetoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-102:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
I-103:	(3-amino-pirrolidin-1-il)-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
I-104:	éster metílico del ácido 4-[9-cloro-7-(2,3-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-105:	éster metílico del ácido 4-[9-cloro-7-(2,5-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico

I-106:	ácido {4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-fosfónico
I-107:	N-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida
I-108:	N-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-N-metil-acetamida*
I-109:	ácido 2-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoilamino}-succínico
I-110:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]- (3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-111:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}- (3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona
I-112:	ácido 1-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoil}pirrolidin-2-carboxílico
I-113:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}- (3-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-114:	[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]- [4-(2-H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina
I-115:	N-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-acetamida
I-116:	ácido 5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-fluoro-benzoico
I-117:	N-(3-amino-propil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-benzamida
I-118:	ácido 2-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoilamino}-propiónico
I-119:	ácido 5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-piridina-2-carboxílico
I-120:	2-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida
I-121:	ácido 5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-metoxi-benzoico
I-122:	ácido 5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-metil-benzoico
I-123:	ácido 6-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-nicotínico
I-124:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-bencenosulfonamida
I-125:	ácido 2-cloro-5-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-126:	ácido {4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-acético
I-127:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-trifluorometil-benzoico
I-128:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida
I-129:	N-(3-amino-propil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzamida
I-130:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-metilamino-propil)-benzamida
I-131:	N-(2-amino-2-metil-propil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzamida
I-132:	ácido 2-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-10-carboxílico
I-133:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-metil-benzoico
I-134:	ácido 2-cloro-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-135:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-136:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-fluoro-benzoico
I-137:	ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-138:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metoxi-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-139:	[9,10-dicloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]- (3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-140:	ácido 4-[9,10-dicloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-141:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-2-metoxi-benzoico

I-142:	N-(2-amino-etil)-4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzamida
I-143:	ácido 4-(9-cloro-7-fenil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-benzoico
I-144:	[7-(2-bromo-fenil)-9-cloro-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]- (3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-145:	2-{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona
I-146:	ácido 3-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-147:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamida
I-148:	4-[7-(2-fluoro-fenil)-9-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
I-149:	ácido {3-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-acético
I-150:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-piridin-4-il-etil)-benzamida
I-151:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida
I-152:	(9-cloro-7-fenil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il)- (3,4-dimetoxi-fenil)-amina
I-153:	ácido 4-[7-(2-fluoro-fenil)-10-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-154:	(3,4-dimetoxi-fenil)-[7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-amina
I-155:	ácido 4-[9-cloro-7-(4-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-156:	ácido 4-[9-cloro-7-(3-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-157:	4-[9-cloro-7-(3-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-benzamida
I-158:	4-[9-cloro-7-(3-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida
I-159:	{4-[9-cloro-7-(3-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}- (4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-160:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida
I-161:	4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida
I-162:	ácido 4-[9-cloro-7-(3-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-163:	{3-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}- (4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-164:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-{4-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-165:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-(4-{[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-166:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-(4-{[4-(2-furoil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-167:	4-(4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperazin-1-carboxilato de bencilo
I-168:	4-(4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperazin-1-carboxilato de etilo
I-169:	ácido 2-[4-(4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperazin-1-il]benzoico
I-170:	2-[4-(4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperazin-1-il]-N-isopropilacetamida
I-171:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-(4-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-172:	N-[2-(aminocarbonil)fenil]-4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzamida

I-173:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-(4-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-174:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-175:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil}fenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-176:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-177:	9-cloro-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil}fenil]-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-178:	9-cloro-N-(4-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-179:	9-cloro-N-(4-[[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-180:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-181:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-metanona
I-182:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona
I-183:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona
I-184:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-185:	4-[9-cloro-7-(2,6-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-N-metil-benzamida
I-186:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona
I-187:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(2-dipropilamino-etil)-piperazin-1-il]-metanona
I-188:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-piperazin-1-il]-metanona
I-189:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-1-il]-metanona
I-190:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-191:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3(S)-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-192:	(3-amino-azetidin-1-il)-[4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil]-metanona
I-193:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-dimetilaminometil-azetidin-1-il)-metanona
I-194:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3(R)-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-195:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-piperazin-1-il-metanona
I-196:	(3-amino-pirrolidin-1-il)-{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
I-197:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
I-198:	4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-metil-N-(3-metilamino-propil)-benzamida

I-199:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
I-200:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-ciclohexanocarboxílico
I-201:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d] [2]benzazepin-2-amina
I-202:	<i>N</i> -[amino(imino)metil]-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzamida
I-203:	ácido 3-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-204:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-205:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-206:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-207:	<i>N</i> -[2-(aminometil)-1,3-benzoxazol-5-il]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d] [2]benzazepin-2-amina
I-208:	9-cloro- <i>N</i> -[4-{[4-[3-(dietilamino)propil]piperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-209:	9-cloro- <i>N</i> -[4-{[4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-210:	9-cloro- <i>N</i> -[4-{[4-[3-(dimetilamino)propil]piperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-211:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -[4-{[4-{(1-metilpiperidin-3-il)metil]piperazin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-212:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-213:	9-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4-{[4-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-214:	9-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4-{[3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-215:	9-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-216:	9-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4-{[3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-217:	<i>N</i> -[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]benceno-1,4-diamina
I-218:	2-cloro-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoato de metilo
I-219:	ácido 1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperazin-2-carboxílico
I-220:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-221:	<i>N</i> -{4-{[3-(aminopiperidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-222:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-{[3,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-223:	4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il](imino)metil]benzamida
I-224:	4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -[imino(piperazin-1-il)metil]benzamida
I-225:	4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]- <i>N</i> -metilbenzamida

I-226:	3-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilbenzamida
I-227:	9-cloro-N-(3-[[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-228:	9-cloro-N-(3-[[3,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-229:	9-cloro-N-(3-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-230:	N-(4-[[3-(aminometil)azetidin-1-il]carbonil]fenil)-9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-231:	9-cloro-N-(3-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-232:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-{4-[[3-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-233:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-{4-[[4-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-234:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[3-(metilamino)azetidin-1-il]carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-235:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-[[3-(metilamino)azetidin-1-il]carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-236:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]benzonitrilo
I-237:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]benzamida
I-238:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-[[3,5-dimetilpiperazin-1-il](imino)metil]benzamida
I-239:	N-{4-[[4-(aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina}
I-240:	N-{4-[[3-(aminopirrolidin-1-il)carbonil]fenil]-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina}
I-241:	N-{4-[[4-(aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil]-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina}
I-242:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-[[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-243:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-{4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-244:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il](imino)metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-245:	N-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]fenil)guanidina
I-246:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]benzamida
I-247:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida
I-248:	4-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]benzoil)piperazin-2-carboxilato de metilo
I-249:	ácido 2-[(4-carboxifenil)amino]-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-9-carboxílico
I-250:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-251:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[[3,5-dimetilpiperazin-1-il](imino)metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina

I-252:	<i>N</i> -(2-aminoetil)-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-253:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-254:	4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -2-(metilamino)etil]benzamida
I-255:	4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -[2-(dimetilamino)etil]- <i>N</i> -metilbenzamida
I-256:	ácido 7-(2-fluorofenil)-2-[(3-metoxifenil)amino]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-9-carboxílico
I-257:	<i>N</i> -(3-aminopropil)-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-258:	ácido 2-cloro-5-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-259:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -[[3-(dimetilamino)azetidín-1-il](imino)metil]benzamida
I-260:	<i>N</i> -(2-amino-2-metilpropil)-4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzamida
I-261:	4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[3-(metilamino)propil]benzamida
I-262:	<i>N</i> -{4-[(3-aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-263:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-[[3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-264:	<i>N</i> -(3-aminopropil)-4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-265:	<i>N</i> -(2-aminoetil)-4-[[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-266:	ácido 4-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperazin-2-carboxílico
I-267:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -{4-[[3-(dimetilamino)azetidín-1-il](imino)metil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-268:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{imino[(3-metilamino)pirrolidin-1-il]metil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-269:	9-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-270:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-271:	<i>N</i> -[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]- <i>N'</i> -pirimidin-2-ilbenceno-1,4-diamina
I-272:	ácido 4-[[9-(3-aminoprop-1-in-1-il)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-273:	9-bromo-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-274:	ácido 4-[[9-bromo-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-275:	7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-9-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-in-1-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-276:	9-(3-aminoprop-1-in-1-il)-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-277:	ácido 4-[[9-cloro-7-[2-(trifluorometil)fenil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-278:	<i>N</i> -{4-[(3-aminoazetidín-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-279:	ácido 4-[[9-cloro-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico

I-280:	<i>N</i> -(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida
I-281:	9-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-[[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-282:	9-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-[[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-283:	2-cloro-5-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[2-(metilamino)etil]benzamida
I-284:	<i>N</i> -(4-[(3-aminopirrolidin-1-il)(imino)metil}fenil)-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-285:	2-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol
I-286:	<i>N</i> -(4-[(3-aminoazetidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-287:	<i>N</i> -(4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-[2-(trifluorometil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-288:	9-cloro- <i>N</i> -(4-[[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-[2-(trifluorometil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-289:	<i>N</i> -(4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-[2-(trifluorometil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-290:	9-cloro- <i>N</i> -(4-[[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-[2-(trifluorometil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-291:	9-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-3-[[3-(metilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-292:	<i>N</i> -(3-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-4-clorofenil)-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-293:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-[[3-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-294:	4-amino-1-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperidin-4-carboxilato de metilo
I-295:	ácido 4-amino-1-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperidin-4-carboxílico
I-296:	<i>N</i> -(4-[(3-aminoazetidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-[2-(trifluorometil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-297:	9-cloro- <i>N</i> -(4-[[3-(metilamino)azetidin-1-il]carbonil}fenil)-7-[2-(trifluorometil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-298:	<i>N</i> -(4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-299:	<i>N</i> -(4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-300:	2-amino-4-[(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil]amino]butanoato de etilo
I-301:	ácido 4-[[9-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-302:	9-[[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil]-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina*
I-303:	7-(2-fluorofenil)-2-[(3-metoxifenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[3-(metilamino)propil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-9-carboxamida
I-304:	<i>N</i> -(4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-305:	<i>N</i> -(4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil}fenil)-9-cloro-7-(3-fluoropiridin-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina

I-306:	ácido 2-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxílico
I-307:	<i>N</i> -(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-2-(dimetilamino)acetamida
I-308:	2-amino- <i>N</i> -(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-2-metilpropanamida
I-309:	(2 <i>R</i>)-4-amino-2-[(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)amino]butanoato de etilo
I-310:	4-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)- <i>N</i> -metilpiperazin-2-carboxamida
I-311:	7-(2-fluorofenil)-2-[(3-metoxifenil)amino]- <i>N</i> -(3-morfolin-4-ilpropil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-9-carboxamida
I-312:	9-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-7-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-313:	9-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-314:	2-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxilato de etilo
I-315:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-316:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-piridin-2-il-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-317:	4-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperazin-2-carboxamida
I-318:	<i>N</i> -{4-{[3-(aminopirrolidin-1-il)carbonil]-3-clorofenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-319:	<i>N</i> -(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-piperidin-4-carboxamida
I-320:	ácido 4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{metil[2-(metilamino)etil]amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-321:	9-cloro-7-(2,4-difluorofenil)- <i>N</i> -{4-{[3,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-322:	9-cloro-7-(2,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -{4-{[3,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-323:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -{4-{[3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-324:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -{4-{[3,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-325:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-326:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-327:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-328:	9-cloro- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifenil)-7-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-329:	9-cloro-7-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -{4-{[3-metilpiperazin-1-il]carbonil}fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-330:	9-cloro- <i>N</i> -{4-{[3,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}fenil}-7-(2-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-331:	9-cloro-7-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina

I-332:	9-cloro-7-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-333:	9-cloro-7-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-334:	4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-335:	ácido 4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{metil[3-(metilamino)propil]amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-336:	4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{metil[3-(metilamino)propil]amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-337:	1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)etanona
I-338:	<i>N</i> -[3-(3-aminoprop-1-in-1-il)fenil]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-339:	4-[9-cloro-7-{2-fluoro-6-[(2-hidroxietil)amino]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino]- <i>N</i> -metilbenzamida
I-340:	4-{[7-{2-[2-(aminoetil)amino]-6-fluorofenil]-9-cloro-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-341:	4-amino-1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)- <i>N</i> -metilpiperidin-4-carboxamida
I-342:	4-{[9-cloro-7-{2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-6-fluorofenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-343:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -{3-[3-(dimetilamino)propin-1-in-1-il]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-344:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(3-yodofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-345:	4-{[9-cloro-7-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-6-fluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-346:	4-{[9-cloro-7-(2-{[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-6-fluorofenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-347:	4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-{metil[2-(metilamino)etil]amino}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-348:	4-{[7-{2-(4-aminopiperidin-1-il)-6-fluorofenil]-9-cloro-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-349:	7-(2-fluorofenil)-2-{[3-(metoxifenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[2-(metilamino)etil]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-9-carboxamida
I-350:	4-amino-1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)piperidin-4-carboxamida
I-351:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)azetidín-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-352:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-353:	ácido 7-(2,6-difluorofenil)-2-{[3-(metoxifenil)amino]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-9-carboxílico
I-354:	4-{[9-cloro-7-{2-fluoro-6-(metilamino)fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-355:	2-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metil-1,3-tiazol-4-carboxamida
I-356:	<i>N</i> -1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-357:	ácido 7-(2,6-difluorofenil)-2-{[4-metil-1,3-tiazol-2-il]amino]-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-9-carboxílico
I-358:	3-amino-1-(3-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)propan-1-ona
I-359:	1-(3-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ona
I-360:	ácido 2-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}-1,3-tiazol-4-carboxílico

I-361:	2-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo
I-362:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-363:	2-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo
I-364:	ácido 2-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-1,3-oxazol-5-carboxílico
I-365:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]carbonil]-1,3-tiazol-2-il]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-366:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]carbonil]fenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-367:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-1,3-tiazol-2-il)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-368:	ácido 2-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-1,3-oxazol-4-carboxílico
I-369:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{5-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3-oxazol-2-il}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-370:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(5-[[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-1,3-oxazol-2-il)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-371:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5-metil-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-372:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[3-(dimetilamino)propil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-373:	N-[3-(3-aminopropil)fenil]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido [5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-374:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3-oxazol-2-il}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-375:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-1,3-oxazol-2-il)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-376:	7-(2,6-difluorofenil)-2-({4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}amino)-N-metil-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-9-carboxamida
I-377:	ácido 2-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-9-carboxílico
I-378:	1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)-N-metil-4-(metilamino)piperidin-4-carboxamida
I-379:	N-{4-[(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-380:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-[[3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-381:	1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)-4-(metilamino)piperidin-4-carboxamida
I-382:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,3,5-trimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-383:	N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-metilbenzamida
I-384:	N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzamida
I-385:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-hidroxibenzamida
I-386:	N-{4-[(aminooxi)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-387:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-7H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-388:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2,3-difluorofenil)-7H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-389:	3-amino-1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)-N-metilpirrolidin-3-carboxamida

I-390:	3-amino-1-(2-cloro-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)pirrolidin-3-carboxamida
I-391:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,3-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-392:	4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida
I-393:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-{[(3-dimetilamino)-3-metilpirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-394:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-395:	ácido 2-cloro-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-396:	4-amino-1-(2-cloro-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida
I-397:	4-amino-1-(2-cloro-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida
I-406:	9-cloro-N-(3-cloro-4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-407:	9-cloro-N-(3-cloro-4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-408:	ácido 4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-409:	9-cloro-N-[4-(1,7-diazaspiro[4.4]non-7-ilcarbonil)fenil]-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-410:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-{[(2-(metilamino)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-411:	1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)-N-metil-3-(metilamino)pirrolidin-3-carboxamida
I-412:	1-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)-3-(metilamino)pirrolidin-3-carboxamida
I-413:	1-(2-cloro-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)-N-metil-3-(metilamino)piperidin-3-carboxamida
I-414:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-{[3-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-415:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-{[3-metil-3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-416:	2-cloro-4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metil-3-metilamino-piperidin-1-il)-metanona
I-417:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-{[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-418:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-(4-{[(4-dimetilamino)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-419:	N-{4-[(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-420:	9-cloro-N-(3-cloro-4-{[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-421:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(4-{[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-422:	2-cloro-4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-4-metilamino-piperidin-1-il)-metanona
I-423:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-(3-fluoro-4-{[4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina

I-424:	9-cloro- <i>N</i> -{3-cloro-4-[(3,3,5,5-tetrametilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-425:	<i>N</i> -1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}-2-fluoro- <i>N</i> -metilbenzamida
I-426:	<i>N</i> -1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-427:	<i>N</i> -8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}- <i>N</i> -metilbenzamida
I-428:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-429:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-442:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -{3-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-443:	4-(4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)- <i>N</i> -metil-1-(metilamino)ciclohexanocarboxamida*
I-444:	7-(3-{[7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-9-metoxi-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-6-ona
I-445:	9-cloro- <i>N</i> -[4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonil)fenil]-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-446:	1-(3-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-3,5,5-trimetilpiperazin-2-ona
I-447:	9-cloro- <i>N</i> -[4-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)fenil]-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-448:	<i>N</i> -[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-457:	{3-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-458:	[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-il]-(2-metilaminometil-benzotiazol-6-il)-amina
I-459:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-isopropoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-460:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-isopropoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-461:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-etoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-462:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-etoxi-6-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-463:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metil-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-464:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-trifluorometoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-465:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-trifluorometoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-466:	ácido 4-[9-cloro-7-(3-fluoro-2-trifluorometoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-467:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,3-dimetoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-468:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-isobutil-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-469:	ácido 4-[7-benzofuran-2-il-9-cloro-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-470:	ácido 4-[9-cloro-7-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-471:	ácido 4-[9-cloro-7-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-472:	ácido 4-(9-cloro-7-tiofen-2-il-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino)-benzoico
I-473:	ácido 4-[9-cloro-7-(2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-474:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-etinil-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-475:	ácido 4-[7-(2-aminometil-fenil)-9-cloro-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-476:	ácido 4-[9-cloro-7-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico

I-477:	ácido 4-[9-cloro-7-(3-metoxi-piridin-2-il)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-478:	ácido 4-[8-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-479:	ácido 4-[8-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-480:	ácido 4-[11-fluoro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-481:	ácido 4-[11-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-482:	ácido 6-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-piridazin-3-carboxílico
I-483:	ácido 2-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-1H-imidazol-4-carboxílico
I-484:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-4-metil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-485:	ácido 4-[4-aminometil-9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-486:	ácido 4-(9-aminometil-7-fenil-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino)-benzoico
I-487:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-{4-[(2-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-488:	4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-{[3-[(dimetilamino)metil]azetidín-1-il](imino)metil]benzamida
I-489:	4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-[imino(piperazin-1-il)metil]benzamida
I-490:	4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-[imino(3-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
I-491:	4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]benzamida
I-492:	4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-[imino(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
I-493:	4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-{[3,5-dimetilpiperazin-1-il](imino)metil]benzamida
I-494:	1-[[4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil]-amino](imino)metil]pirrolidin-3-carboxamida
I-495:	1-[[4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil]-amino](imino)metil]piperidin-3-carboxamida
I-496:	4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-{[4-[(ciclopropilcarbonil)amino]piperidin-1-il](imino)metil]benzamida
I-497:	4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-{[3-(dimetilamino)(imino)metil]benzamida
I-498:	N-[[4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}fenil]amino](imino)metil]ciclopropanocarboxamida
I-499:	N-[[4-{[9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}fenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentancarboxamida
I-500:	ácido 4-({9-cloro-7-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il}amino)benzoico
I-501:	ácido 4-{[9-cloro-7-(2,6-diclorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-502:	ácido 4-{[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metilfenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-503:	ácido 4-{[7-(2-bromo-6-clorofenil)-9-cloro-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}benzoico
I-504:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-3-fluorofenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-505:	4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-{[3,5-dimetilpiperazin-1-il](imino)metil]-N-metilbenzamida
I-506:	4-{[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-N-{[3-(dimetilamino)azetidín-1-il](imino)metil]-N-metilbenzamida

I-507:	3-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)(imino)metil]benzamida
I-508:	3-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]benzamida
I-509:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]-4-fluorofenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-510:	N-[[4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}fenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentancarboxamida
I-511:	N-[[4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-fluorofenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentancarboxamida
I-512:	N-[[5-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-fluorofenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentancarboxamida
I-513:	N-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboximidamida
I-514:	4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il](imino)metil]-N-metilbenzamida
I-515:	N-(3-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboximidamida
I-516:	N-(3-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-N,3,5-trimetilpiperazin-1-carboximidamida*
I-517:	3-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-N-[[3-(dimetilamino)azetidín-1-il](imino)metil]benzamida
I-518:	N-(5-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino)-2-fluorofenil)-N,3,5-trimetilpiperazin-1-carboximidamida
I-519:	N-[[3-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}fenil]amino](imino)metil]-3-(dimetilamino)ciclopentancarboxamida
I-520:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{3-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)(imino)metil]fenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-521:	N-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}fenil)-N,3,5-trimetilpiperazin-1-carboximidamida*
I-522:	N-(4-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino)-2-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboximidamida
I-523:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)(imino)metil]-3-fluorofenil}-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-524:	5-[[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino]-2-(2,6-dimetilpiperidin-4-il)-1H-isindol-1,3(2H)-diona
I-525:	N-[2-(aminometil)-1H-bencimidazol-6-il]-9-cloro-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-526:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-[2-[(metilamino)metil]-1H-bencimidazol-6-il]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-527:	9-cloro-N-[2-[(dimetilamino)metil]-1H-bencimidazol-6-il]-7-(2-fluorofenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-528:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-[2-[(metilamino)metil]-1,3-benzotiazol-6-il]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-529:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-[2-[(metilamino)metil]-1H-bencimidazol-6-il]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-530:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-N-[2-[(metilamino)metil]-1,3-benzoxazol-6-il]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina
I-531:	9-cloro-7-(2-fluorofenil)-N-[2-[(metilamino)metil]-1,3-benzoxazol-6-il]-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-amina

I-532:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -{3-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)(imino)metil]-4-fluorofenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-533:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -{2-[(metilamino)metil]-1,3-benzotiazol-6-il}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-534:	{3-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-535:	3-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-metil-pentil)-benzamida

En una realización, la invención se refiere a un compuesto elegido del grupo que consiste en:

I-52:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-135:	ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-174:	ácido 4-[[9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino]benzoico
I-175:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-177:	9-cloro- <i>N</i> -{4-[(3,5-dimetilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-179:	9-cloro- <i>N</i> -(4-{[(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)carbonil]fenil}-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-183:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona
I-190:	ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-benzoico
I-191:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3(<i>S</i>)-metil-piperazin-1-il)-metanona
I-196:	(3-amino-pirrolidin-1-il)-{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-metanona
I-197:	{4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
I-199:	{4-[9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]pirimido[4,5- <i>e</i>]azepin-2-ilamino]-fenil}-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-metanona
I-220:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-232:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -{4-[(3-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-234:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)azetidín-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-235:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)azetidín-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-240:	<i>N</i> -{4-[(3-aminopirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-241:	<i>N</i> -{4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-242:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{[4-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-263:	9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(4-{[3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-286:	<i>N</i> -{4-[(3-aminoazetidín-1-il)carbonil]fenil}-9-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina

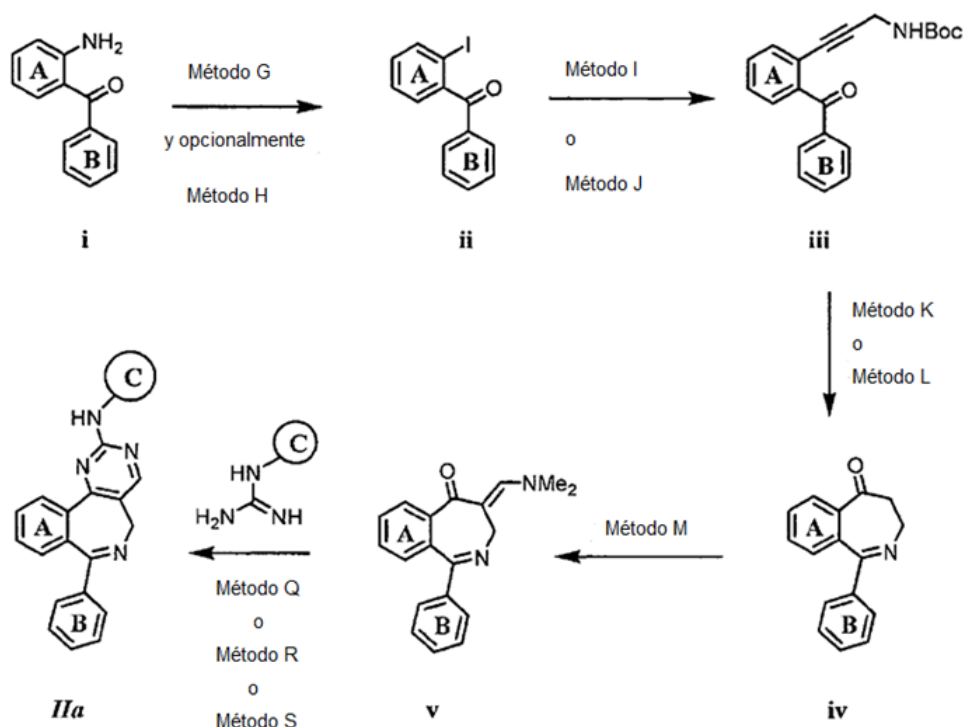
I-293:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-([3-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-310:	4-(4-([9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)- <i>N</i> -metilpiperazin-2-carboxamida
I-318:	<i>N</i> -(4-([3-(aminopirrolidin-1-il]carbonil}-3-clorofenil)-9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-326:	9-cloro-7-(2-cloro-6-fluorofenil)- <i>N</i> -(4-([3-(metilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-341:	4-amino-1-(4-([9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)- <i>N</i> -metilpiperidin-4-carboxamida
I-383:	<i>N</i> -1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-4-([9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino)- <i>N</i> -metilbenzamida
I-380:	9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)- <i>N</i> -(4-([3-metil-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-amina
I-396:	4-amino-1-(2-cloro-4-([9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5 <i>H</i> -pirimido[5,4- <i>d</i>][2]benzazepin-2-il]amino}benzoil)- <i>N</i> -metilpiperidin-4-carboxamida

Los compuestos descritos en este documento se pueden preparar por métodos conocidos por los técnicos con experiencia en el área y/o por referencia a las rutas de síntesis que se exponen en el esquema 1 a continuación. Un técnico con experiencia en el área comprenderá que son posibles variaciones en las condiciones de reacción, incluidas variaciones en el solvente, los reactivos, los catalizadores y la temperatura de reacción, para cada una de las reacciones que se describen más adelante. También son posibles rutas de síntesis alternativas.

El esquema 1 describe una ruta de síntesis general para la preparación de compuestos de fórmula (IIa) donde cada uno de los anillos A y B es un anillo fenilo opcionalmente sustituido.

Los métodos para la síntesis de dimetilaminometileno-benzo[c]azepin-5-onas de fórmula v (véase Esquema 1) fueron descritos en las patentes de los Estados Unidos números 3,947,585; 4,022,801 y 4,028,381. Los métodos para la conversión de los compuestos de fórmula v a pirimido[5,4-*d*][2]benzazepinas que carecen de un anillo C sustituyente también son conocidos y fueron descritos, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos números 4,318,854 y 4,547,581. Los compuestos de fórmula IIa, que incluyen un anillo C, se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula v con aril o heteroaril guanidinas, como se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1: Ruta general para la síntesis de *N*-aril(7-fenil-5*H*-benzo[*c*]pirimido-[4,5-*e*]azepin-2-il)-aminas



Los métodos para la síntesis de diarilcetonas sustituidas con amino de fórmula (i) son conocidos, y se describen procedimientos de síntesis ejemplares en los Ejemplos. La conversión de (i) a la diarilcetona sustituida con yodo de fórmula (ii), se puede llevar a cabo mediante diazotación de la amina y desplazamiento del yoduro, como se ejemplifica en el método G. El compuesto (iii) se puede preparar a partir de (ii) mediante acoplamiento cruzado del yoduro de arilo con una propargilamina protegida, según el método I. En el esquema 1, una diarilcetona sustituida con yodo se acopla con *N*-Boc-propargilamina, pero los técnicos con experiencia en el área comprenderán que se pueden usar otras diarilcetonas sustituidas con halógeno y otras propargilaminas protegidas. Además, se pueden emplear diversos catalizadores, bases, solventes y temperaturas para la reacción de acoplamiento cruzado.

La conversión paso a paso de (iii) en (iv) se puede efectuar mediante tratamiento secuencial con sulfato de mercurio(II), HCl/dioxano y *N,N*-diisopropiletilamina, según el método K. Alternativamente, (iii) se puede convertir en (iv) mediante tratamiento secuencial con HCl acuoso/dioxano y carbonato de sodio, según el método L. Los técnicos con experiencia en el área comprenderán que se pueden hidratar arilalquinos con una diversidad de otros ácidos fuertes, como ácido trifluoroacético y ácido sulfúrico. Además, diversas condiciones básicas pueden promover la formación del enlace azepina imina.

El tratamiento de (iv) con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal en distintos solventes y a diferentes temperaturas produce (v). El ejemplo 11 ilustra la conversión de (iv) en (v) en tolueno a 80 °C. La conversión de (v) en un compuesto pirimido (IIa) se lleva a cabo mediante tratamiento con una aril o heteroarilguanidina. La reacción se puede realizar sometiendo una mezcla de reacción que contenga (v), una aril o heteroarilguanidina y *N,N*-diisopropiletilamina en DMF a irradiación de microondas, según el método Q. Alternativamente, la última reacción se puede realizar en presencia de carbonato de potasio en etanol a reflujo, según el método R.

En algunas realizaciones, la preparación de (IIa) se puede llevar a cabo alternativamente por el método S, en el cual (v) se trata primero con clorhidrato de guanidina para formar una 5*H*-benzo[*c*]pirimido[4,5-*e*]azepin-2-il amina. La conversión de la amina al yoduro correspondiente, seguido de acoplamiento cruzado con una heteroarilamina produce después el compuesto (IIa), en el cual el anillo C es heteroarilo.

Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de la aurora cinasa. Se puede evaluar, *in vitro* o *in vivo*, la capacidad de los compuestos para unirse a, o inhibir, una aurora cinasa. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos para determinar la inhibición de la capacidad de una aurora cinasa para fosforilar un sustrato proteico o peptídico. Alternativamente los ensayos *in vitro* cuantifican la capacidad y un compuesto para unirse a una aurora cinasa. La unión del inhibidor se puede medir mediante radiomarcado del inhibidor previo a la unión, aislando el complejo inhibidor/aurora cinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unida. Alternativamente, la unión del

inhibidor se puede determinar realizando un experimento de competición en el cual se incuban nuevos inhibidores con aurora cinasa unida a un radioligando conocido. También se puede evaluar la capacidad de los compuestos para afectar las funciones celulares o fisiológicas mediadas por la actividad de la aurora cinasa. Los ensayos para cada una de esas actividades se describen en los ejemplos y/o son conocidos en el área.

Un inhibidor de la aurora cinasa puede interaccionar con, y reducir la actividad de, todas las enzimas de la familia de las aurora cinasas en la célula, o interaccionar con, y reducir la actividad de, algo menos que todas las enzimas aurora cinasas en la célula, o inhibir selectivamente una enzima aurora cinasa en la célula.

La frase "inhibir la proliferación celular" se usa para indicar la capacidad de un inhibidor de la aurora cinasa para inhibir la cantidad de células o el crecimiento de las células en las células en contacto con el inhibidor, en comparación con las células que no están en contacto. Una evaluación de la proliferación celular se puede realizar contando las células con un contador de células o mediante un ensayo de viabilidad celular, por ejemplo un ensayo MTT, XTT o WST. Cuando las células están en una neoplasia sólida (p. ej. un tumor sólido o un órgano), dicha evaluación de la proliferación celular se puede llevar a cabo midiendo el crecimiento, p. ej., con calibres, y comparando el tamaño del tumor de las células en contacto con el inhibidor, con el de las células que no están en contacto.

Preferentemente, el crecimiento de células en contacto con el inhibidor se retrasa en al menos alrededor del 50% en comparación con el crecimiento de las células que no están en contacto. En diversas realizaciones, la proliferación celular de las células en contacto es inhibida en al menos alrededor de 75%, al menos alrededor de 90% o al menos alrededor de 95% en comparación con las células que no están en contacto. En algunas realizaciones, la frase "inhibir la proliferación celular" incluye una reducción en la cantidad de células en contacto, en comparación con las células que no están en contacto. Por lo tanto, un inhibidor de la aurora cinasa que inhibe la proliferación celular en una célula en contacto puede inducir en la célula en contacto el retardo del crecimiento, la detención del crecimiento, la muerte celular programada (es decir, apoptosis), o la muerte celular necrótica.

Una composición farmacéutica puede contener un compuesto de fórmula (IIa) como el definido antes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Si las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento se utilizan en esas composiciones, las sales se derivan preferentemente de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Por una reseña de las sales adecuadas, véase p. ej, Berge et al, J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Los ejemplos no limitantes de las sales de adición de ácido adecuadas incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales de adición de base adecuadas incluyen, pero no exclusivamente, sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, *t*-butilamina, etilenodiamina, etanolamina y colina, y sales con aminoácidos como arginina, lisina y demás. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (V), en los que el anillo C está sustituido con $-CO_2H$ se pueden formular como las sales de sodio correspondientes.

Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo inferiores, por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen consecuentemente productos solubles o dispersables en agua o aceite.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" según se usa en este documento se refiere a un material que es compatible con un sujeto receptor, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, y que es adecuado para suministrar un principio activo en el sitio blanco sin poner fin a la actividad de dicho principio activo. La toxicidad o los efectos adversos, si los hubiera, asociados con el portador son preferentemente acordes con una relación riesgo/beneficio razonable para el uso al que está destinado el principio activo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar por métodos bien conocidos en el área como los procesos convencionales de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización o emulsión, entre otros. Las composiciones se pueden producir en diversas formas que incluyen gránulos, precipitados o particulados, polvos, incluidos los polvos liofilizados, rotoevaporados o secados por aspersión, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas,

jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores del pH, surfactantes, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de éstos.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas, usando un líquido como, pero no exclusivamente, un aceite, agua, un alcohol y combinaciones de éstos. Se pueden agregar surfactantes, suspendientes o emulsionantes farmacéuticamente adecuados, para la administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, como, pero no exclusivamente, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación en suspensión también puede

contener ésteres de ácidos grasos como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones en suspensión también pueden incluir alcoholes como, pero no exclusivamente, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. También se pueden usar éteres en las formulaciones en suspensión por ej., pero no exclusivamente, poli(etilenglicol), hidrocarburos del petróleo como aceite mineral y petrolato; y agua.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen, pero no exclusivamente, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como seroalbúmina humana, sustancias tamponadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las composiciones se pueden formular para la administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante inhalación de aerosol, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en este documento incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intravenosa o subcutánea. Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para que sean de acción rápida, de liberación rápida o de acción prolongada. Además, los compuestos se pueden administrar de forma local en vez de sistémica, como la administración (por ej., mediante inyección) en el sitio del tumor.

Las formas inyectables estériles de las composiciones pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas utilizando dispersantes o humectantes y suspendientes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico aceptable para uso parenteral, como por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solvente o suspendiente. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo blando incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicérido son útiles en la preparación de inyectables porque son aceites naturales farmacéuticamente aceptables como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un alcohol de cadena larga como diluyente o dispersante por ej. carboximetilcelulosa o dispersantes similares, que se emplean comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluidas las emulsiones y suspensiones. También se pueden utilizar con fines de formulación otros surfactantes comúnmente utilizados como Tweens, Spans y otros emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan corrientemente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, sólidas, líquidas u otras. Los compuestos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, como inyección en bolo o infusión continua. Una forma farmacéutica para inyección puede estar en ampollas o en envases multidosis.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente en cualquier forma farmacéutica aceptable para administración oral incluidas, pero no exclusivamente, cápsulas, comprimidos y suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan habitualmente lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con emulsionantes y suspendientes. Si se desea, también se pueden agregar ciertos edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de supositorios por vía rectal. Éstos se pueden preparar mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente que se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando el blanco del

tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, por ejemplo las enfermedades oculares, cutáneas o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de esas áreas o esos órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar mediante la formulación de supositorios rectales (véase antes) o en una formulación en enema adecuada. También se pueden usar tópicamente parches transdérmicos. Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una pomada adecuada que contenga el principio activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no exclusivamente, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, un compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una loción o crema adecuada que contenga los principios activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Entre los portadores adecuados se encuentran, pero no exclusivamente, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado, o preferentemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado, con o sin conservante como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una pomada por ej. vaselina.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar mediante un aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en el área de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros solubilizantes o dispersantes convencionales adecuados.

Las composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en aplicaciones terapéuticas relacionadas con trastornos mediados por una aurora cinasa. Según se usa en este documento, la expresión "trastorno mediado por una aurora cinasa" incluye cualquier trastorno, enfermedad o afección que sea causado o caracterizado por un aumento en la expresión o la actividad de una aurora cinasa, o que requiera la actividad de una aurora cinasa. La expresión "trastorno mediado por una aurora cinasa" también incluye cualquier trastorno, enfermedad o afección en la cual la inhibición de la actividad de la aurora cinasa sea beneficiosa. Los trastornos mediados por aurora cinasas incluyen los trastornos proliferativos. Los ejemplos no limitantes de trastornos proliferativos incluyen trastornos proliferativos inflamatorios crónicos, por ejemplo, psoriasis y artritis reumatoide; trastornos proliferativos oculares, por ejemplo, retinopatía diabética; trastornos proliferativos benignos, por ejemplo, hemangiomas; y cáncer.

Preferentemente, la composición se formula para administrar a un paciente que tiene, o corre el riesgo de tener, o puede sufrir una recaída de, un trastorno mediado por una aurora cinasa. El término "paciente" según se usa en este documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano. Las composiciones farmacéuticas preferidas son las formuladas para administración oral, intravenosa o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las formas farmacéuticas mencionadas precedentemente que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto se encuentra dentro de los límites de la experimentación de rutina y por consiguiente, está perfectamente comprendida por el alcance de la invención actual. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además otro agente terapéutico. Preferentemente, ese otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a los pacientes que tienen la enfermedad o la afección que se está tratando.

Mediante "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere dar a entender una cantidad suficiente para causar una disminución detectable en la actividad de una aurora cinasa o la gravedad de un trastorno mediado por una aurora cinasa. La cantidad necesaria de inhibidor de aurora cinasa dependerá de la eficacia del inhibidor para el tipo de célula dado y del espacio de tiempo necesario para tratar el trastorno. También se debe comprender que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular, dependerán de diversos factores, como la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, las combinaciones de fármacos, el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición de esta invención no será generalmente mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que contuviera ese agente terapéutico como el único principio activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional variará entre alrededor de 50% y alrededor de 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que contiene ese agente como el único principio terapéuticamente activo.

Un método para tratar a un paciente que tiene, o corre el riesgo de tener, o puede sufrir una recaída de, un trastorno mediado por una aurora cinasa. El método comprende el paso de administrar al paciente un compuesto o una composición farmacéutica como los descritos en este documento. Los compuestos y las composiciones

farmacéuticas se pueden usar para lograr un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso, por ejemplo, en un paciente con un trastorno proliferativo, como los mencionados antes. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas son particularmente útiles para el tratamiento del cáncer.

Según se usa en este documento, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por una proliferación celular descontrolada y sin regulación, una diferenciación celular disminuida, una inadecuada capacidad para invadir el tejido circundante y/o la capacidad para establecer nuevos tumores en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero no exclusivamente, tumores sólidos y tumores hematógenos. El término "cáncer" abarca enfermedades de piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre y vasos. El término "cáncer" abarca además cánceres primarios y metastásicos.

Los ejemplos no limitantes de tumores sólidos que se pueden tratar mediante los métodos de la invención incluyen cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluido el cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluido el cáncer de próstata dependiente e independiente de andrógenos; cáncer renal, incluido por ejemplo el carcinoma celular renal metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluido por ejemplo cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC), carcinoma bronquioalveolar (BAC), y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de ovario, incluido por ejemplo el cáncer primario de peritoneo o epitelial progresivo; cáncer de cuello de útero; cáncer gástrico; cáncer esofágico; cáncer de cabeza y cuello, que incluye por ejemplo carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluidos los tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluidos, p. ej., glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto y astrocitoma anaplásico del adulto; cáncer óseo; y sarcoma de tejidos blandos.

En algunas otras realizaciones, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica. Los ejemplos no limitantes de neoplasias malignas hematológicas incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), incluidas CML en fase acelerada y CML en fase blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no hodgkiniano (NHL), incluidos linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de linfocitos B; linfoma de linfocitos T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), que incluyen anemia resistente (RA), anemia resistente con sideroblastos en anillo (RARS), (anemia resistente con exceso de blastocitos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

En algunas realizaciones, el compuesto o la composición se usan para tratar un cáncer en el cual la actividad de la aurora cinasa se amplifica. En algunas realizaciones, el compuesto o la composición se usan para tratar a un paciente que tiene, o corre el riesgo de tener, o puede sufrir una recidiva de, un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata y cáncer pancreático. En ciertas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, colorrectal y pancreático.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la aurora cinasa se administra junto con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico también puede inhibir la aurora cinasa o puede operar por un mecanismo diferente. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a los pacientes que tienen la enfermedad o la afección que se está tratando. El inhibidor de la aurora cinasa de la invención se puede administrar con el otro agente terapéutico en una sola forma farmacéutica o como formas farmacéuticas diferentes. Cuando se administra como formas farmacéuticas diferentes, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, simultáneamente, o luego de la administración del inhibidor de la aurora cinasa de la invención.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la aurora cinasa se administra conjuntamente con un agente terapéutico elegido del grupo que consiste en citotóxicos, radioterápicos e inmunoterápicos. Los ejemplos no limitantes de citotóxicos adecuados para usar en combinación con los inhibidores de la aurora cinasa de la invención incluyen: antimetabolitos, incluidos, por ej., capecitabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo/leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y metotrexato; inhibidores de la topoisomerasa, incluidos por ej., etopósido, tenipósido, camptotecina, topotecán, irinotecán, doxorubicina y daunorubicina; alcaloides de la vinca, incluidos, p. ej., vincristina y vinblastina; taxanos, incluidos, por ej., paclitaxel y docetaxel; agentes de platino, incluidos p. ej., cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antibióticos, incluidos p. ej., actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorubicina, idarrubicina, doxorubicina y doxorubicina liposómica pegilada; agentes alquilantes como melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina y ciclofosfamida; talidomida y análogos relacionados, incluidos, por ej., CC-5013 y CC-4047; inhibidores de la proteína tirosina cinasa, incluidos, por ej., mesilato de imatinib y gefitinib; anticuerpos, incluidos, por ej., trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona; y temozolomida.

A fin de que esta invención se comprenda mejor, se divulgan los ejemplos preparativos y de prueba siguientes. Estos ejemplos ilustran cómo preparar o probar compuestos específicos y no deben ser considerados como limitantes del alcance de la invención en modo alguno.

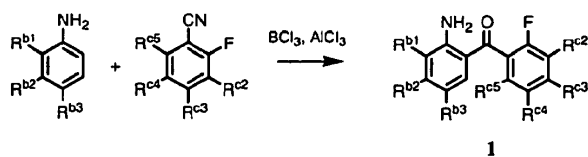
Ejemplos

Definiciones

AcOH	ácido acético
ATP	trifosfato de adenosina
BSA	seroalbúmina bovina
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DTT	ditiotreitól
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
MeOH	metanol
MTT	metiltiazoltetrazolio
XTT	sal interna de 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida
WST	sal sódica de (4-[3-(4-yodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolio]-1,3-bencenodisulfonato
PKA	proteína quinasa dependiente de AMPc
PPA	ácido polifosfórico
TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
THF	tetrahidrofurano
h	horas
min	minutos
m/z	relación masa/carga
MS	espectro de masas
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución

5

Ejemplo 1: Método A para la síntesis de compuestos de fórmula (i) (véase Esquema 1):



(2-Amino-4-metoxi-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1h)

10

Se agregó gota a gota 3-anisidina (1.0 g, 8.0 mmol) a una solución en agitación de BCl₃ (1 M en CH₂Cl₂, 8.8 mL, 8.8 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) a 0 °C. Se le agregó AlCl₃ (1.15 g, 8.8 mmol) en una porción seguido de 2-fluorobenzonitrilo (1.6 ml, 16.0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h y después se enfrió hasta 0 °C, se le agregó HCl (2 N, 30 mL) y la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó vigorosamente durante 30 min. Una vez

15

que se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite marrón resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc, 4:1) para proporcionar 1h (1.1 g, 56%), MS m/z = 246 (M+H).

20 (2-Amino-3-metil-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1b)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1h, se convirtieron *o*-tolilamina y 2-fluorobenzonitrilo en 1b (20% de rendimiento) MS m/z = 230 (M+H).

25 (2-Amino-4-fluoro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1c)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1h, se convirtieron 3-fluoro-fenilamina y 2-fluorobenzonitrilo en 1c (25% de rendimiento) MS m/z = 234 (M+H).

5 (2-Amino-4-bromo-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1e)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1h, se convirtieron 3-bromo-fenilamina y 2-fluorobenzonitrilo en 1e (15% de rendimiento) MS m/z = 294/296 (M+H).

10 (2-Amino-4-metil-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1g)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1h, se convirtieron *m*-tolilamina y 2-fluorobenzonitrilo en 1g (44% de rendimiento) MS m/z = 230 (M+H).

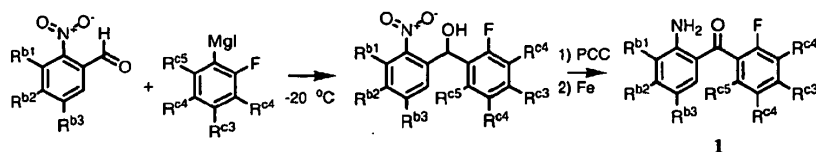
15 (2-Amino-4,5-dicloro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1ad)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1h, se convirtieron 3,4-dicloroanilina y 2-fluorobenzonitrilo en 1ad (17% de rendimiento) MS m/z = 284 (M+H).

20 (2-Amino-5-isopropil-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1ag)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1h, se convirtieron 4-isopropilanilina y 2-fluorobenzonitrilo en 1ag (22% de rendimiento) MS m/z = 258 (M+H).

25 Ejemplo 2: Método B para la síntesis de compuestos de fórmula (i).



(2-Amino-5-metil-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1af)

- 30 Se disolvió 2-yodofluorobenceno (2.0 mL, 17 mmol) en THF anhidro (20 mL) en atmósfera de argón y se enfrió hasta -20 °C. Se le agregó lentamente una solución de cloruro de isopropilmagnesio (8.5 mL, 17.0 mmol), y la solución se agitó durante 20 min. Después se le agregó 2-nitro-5-metilbenzaldehído (2.7 g, 16.5 mmol) en THF (20 mL), y la mezcla se agitó durante 20 min a -20 °C y después se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se particionó entre EtOAc (100 mL) y H₂O (100 mL). Se recogió la porción orgánica, se secó en MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. Este material se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (80 mL). Después se le agregaron gel de sílice (20.3 g) y clorocromiato de piridinio (5.4 g, 25 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después la mezcla se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc, 3:2) para proporcionar la 2-nitro-benzofenona (3.7 g, 14 mmol). La benzofenona se disolvió en ácido acético glacial (50 mL), MeOH (50 mL) y H₂O desionizada (10 mL). Se agregó polvo de hierro (<10 µm, 1.0 g) con agitación vigorosa y la suspensión se calentó hasta 60 °C. Después de 20 min, se agregó más polvo de hierro (2.0 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de enfriar, se le agregó gel de sílice (12.5 g) y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El polvo resultante se suspendió en EtOAc (100 mL) y se trató cuidadosamente con NaOH 1 N hasta reacción básica con tornasol. La suspensión se filtró y la porción orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc, 1:3) para proporcionar 1af (3.1 g, 94%), MS m/z = 230 (M+H).

(2-Amino-4-trifluorometil-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1f)

- 50 De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1af, se convirtió 2-nitro-4-trifluorometil-benzaldehído en 1f (46% de rendimiento) MS m/z = 230 (M+H).

(2-Amino-5-fluoro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1j)

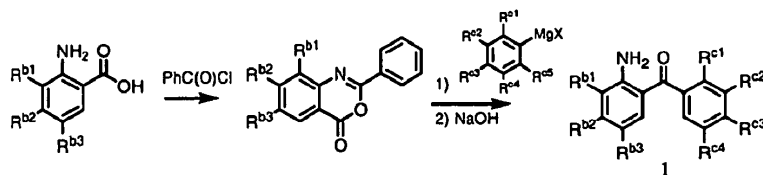
- 55 De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1af, se convirtió 5-fluoro-2-nitro-benzaldehído en 1j (60% de rendimiento) MS m/z = 234 (M+H).

(2-Amino-5-metoxi-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanona (1ah)

- 60 De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1af, se convirtió 5-metoxi-2-nitro-benzaldehído en 1ah (62%

de rendimiento) MS m/z = 246 (M+H).

Ejemplo 3: Método C para la síntesis de compuestos de fórmula (i).



(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metil-fenil)-metanona (1m)

Se agregó gota a gota cloruro de benzoilo (5.3 mL, 45 mmol) a una suspensión de Na_2CO_3 (3.8 g, 36 mmol) y ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (3.1 g, 18 mmol) en THF (60 mL). La mezcla se dejó en agitación durante 16 h y después se le agregó H_2O (200 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, 100, 100 mL) y después se secó al vacío para proporcionar 6-cloro-2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (4.3 g, 92%). A una suspensión de la benzoxazinona (5.0 g, 19 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) a -78°C se le agregó gota a gota cloruro de *o*-tolilmagnesio (2 M en THF, 48 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta -30°C y se agitó durante 1 h. Después se le agregó HCl 1 N (100 mL). Se recogió la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2×50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 0.1 N (2×50 mL), se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-[4-cloro-2-(2-metil-benzoil)-fenil]-benzamida (6.3 g, 93%). La amino-benzofenona acilada (3.5 g, 10 mmol) se disolvió en MeOH (50 mL) que contenía KOH (3 M, 30 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. Después la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (50 mL) y EtOAc (100 mL). Se recogió la fase orgánica, se lavó con H_2O (3×50 mL), se secó en MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 1m (2.4 g, 98%) MS m/z = 246 (M+H).

(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-metoxi-fenil)-metanona (1n)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1m, se convirtió 6-cloro-2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona en 1n (84% de rendimiento) MS m/z = 262 (M+H).

(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-dimetilaminometil-fenil)-metanona (1q)

A una solución de *N*-[4-cloro-2-(2-metil-benzoil)-fenil]-benzamida (5.1 g, 14.6 mmol) y *N*-bromosuccinimida (2.85 g, 16 mmol) en CCl_4 (150 mL) se le agregó 2,2'-azobisisobutirniltrilo (0.2 g, 1.5 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 4 h. Después la solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (150 mL) y se lavó con H_2O (3×50 mL). La porción orgánica se secó en Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar *N*-[2-(2-bromometil-benzoil)-4-cloro-fenil]-benzamida (4.6 g, 74%). Una solución de la benzamida (2.3 g, 5.4 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se saturó con dimetilamina, se agitó durante 16 h y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH (50 mL) y se le agregó KOH (0.9 g, 16 mmol) en H_2O (5 mL). La solución se calentó a reflujo durante 24 h. La solución se concentró al vacío y después se diluyó con EtOAc (150 mL) y H_2O (50 mL). La porción orgánica se lavó con H_2O (3×50 mL), se secó en Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_4\text{OH}$ 18:80:2) para proporcionar 1q (0.9 g, 53% de rendimiento) MS m/z = 289 (M+H).

(2-Amino-5-cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanona (1r)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1m, se convirtió 6-cloro-2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona en 1r (36% de rendimiento) MS m/z = 250 (M+H).

(2-Amino-5-cloro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metanona (1s)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1m, se convirtió 6-cloro-2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona en 1s (64% de rendimiento) MS m/z = 262 (M+H).

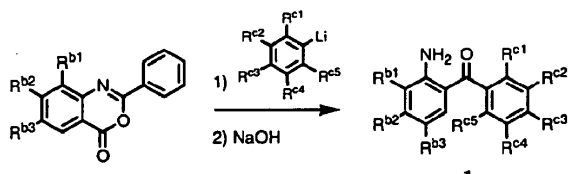
(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona (1x)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1m, se convirtió 6-cloro-2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona en 1x (63% de rendimiento) MS m/z = 292 (M+H).

(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2,5-dimetoxi-fenil)-metanona (1z)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1m, se convirtió 6-cloro-2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona en 1z (62% de rendimiento) MS m/z = 292 (M+H).

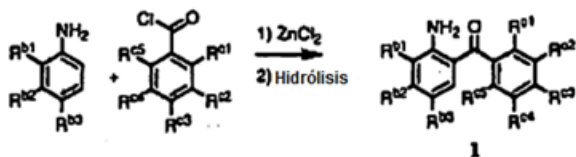
Ejemplo 4: Método D para la síntesis de compuestos de fórmula (i).



5 (2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-metanona (1ac)

A una solución de 1-fluoro-3-metoxi-benceno (19.6 g, 155 mmol) en THF (180 mL), a -78 °C, se le agregó gota a gota n-butilitio 2.5 M en hexanos (62 mL, 155 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 3 h y después se agregó a una suspensión de 6-cloro-2-fenil-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (38.8 g, 150 mmol) en THF (280 mL) a -20 °C. Se permitió que la mezcla se calentara gradualmente hasta que la solución se tornó homogénea. Después se le agregaron HCl 1 N (150 mL) seguido de EtOAc (250 mL) y se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente. Se recogió la porción orgánica y se lavó con H₂O (250 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 250 mL) y H₂O (250 mL). Después la porción orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad, al vacío, para proporcionar la N-[4-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoyl)-fenil]-benzamida como un sólido anaranjado (42.7 g). A una solución de N-[4-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benzoyl)-fenil]-benzamida (42.7 g, 110 mmol) en MeOH (540 mL) se le agregó KOH (56.4 g, 1 mol) en H₂O (100 mL). La solución se calentó a reflujo durante 16 h. Después se permitió que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con H₂O (3 x 100 mL). La porción orgánica se secó después en Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 15% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 1ac (19.6 g, 47%) MS m/z = 280 (M+H).

Ejemplo 5: Método E para la síntesis de compuestos de fórmula (i).



25 (2-Amino-5-cloro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanona (1t)

A cloruro de *p*-fluorobenzoilo (49.7 g, 314 mmol), calentado a 120 °C, se le agregó *p*-cloroanilina (17.8 g, 139 mmol) en el transcurso de 10 min. Después la mezcla se calentó hasta 180 °C y se le agregó ZnCl₂ (23.8 g, 174 mmol) en el transcurso de 10 min. La mezcla resultante se calentó a 205 °C durante 2 h. Después de enfriarla hasta 120 °C, se le agregó con cuidado HCl 3 N (125 mL) y la mezcla se mantuvo a 120 °C durante 1 h. Después la porción acuosa caliente se decantó y el residuo remanente se lavó con HCl 3 N caliente (2 x 125 mL). El residuo se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 3 N (2 x 50 mL), NaOH 5 N (2 x 50 mL) y H₂O (3 x 50 mL) y después se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 15 g (29%) de la N-[4-cloro-2-(4-fluoro-benzoyl)-fenil]-4-fluoro-benzamida como un polvo amarillo oscuro. A un matraz que contenía la amino-benzofenona acilada (6.7 g, 18 mmol) se le agregó HCl conc.:AcOH 1:1 (700 mL) y la mezcla resultante se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 5 N (2 x 50 mL) y H₂O (3 x 50 mL) y después se secaron en MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5 a 25% de EtOAc/hexanos) y se recrystalizó de hexanos para proporcionar 1t (3.4 g, 76%), MS m/z = 250 (M+H).

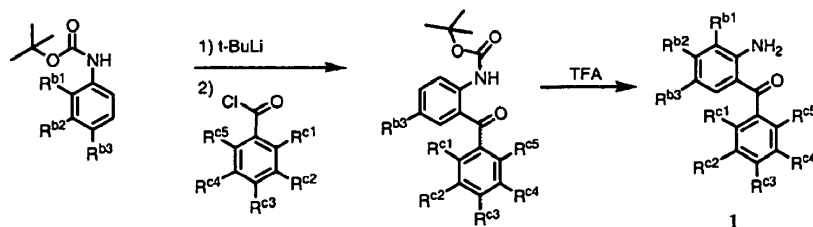
45 (2-Amino-5-cloro-fenil)-(4-metoxi-fenil)-metanona (1u)

A una solución de N-[4-cloro-2-(4-fluoro-benzoyl)-fenil]-4-fluoro-benzamida (6.0 g, 16 mmol), preparada como se describió antes para el compuesto 1s, en MeOH (400 mL) se le agregó NaOH 5 N (50 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 50 mL), se secaron en MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 5 a 25% de EtOAc/hexanos) y se recrystalizó de MeOH para proporcionar 1u (3.5 g, 83%) como un polvo amarillo claro. MS m/z = 262 (M+H).

(2-Amino-5-metil-fenil)-(2,6-difluoro-fenil)-metanona (1aj)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1t, se convirtieron p-toluidina y cloruro de 2,6-difluorobenzoilo en 1aj (16% de rendimiento) MS m/z = 248 (M+H).

Ejemplo 6: Método F para la síntesis de compuestos de fórmula (i).



(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2,6-difluoro-fenil)-metanona (1aa)

Se disolvió 4-cloro-N-Boc-anilina (3.4 g, 15 mmol) en THF seco exento de inhibidor (40 mL) en atmósfera de argón y se enfrió -78 °C. Se enfrió t-BuLi (1.7 M en pentano, 20 mL, 34 mmol) en un baño de hielo seco/acetona y se agregó a la solución de Boc-anilina, a través de una cánula, en el transcurso de 20 min. La solución amarilla se agitó a -78 °C durante 30 min, se calentó hasta -30 °C durante otras 2.5 h, y después se enfrió hasta -78 °C. Se disolvió cloruro de 2,6-difluorobenzoilo (2.8 g, 16 mmol) en THF seco (30 mL) y se enfrió hasta -78 °C en atmósfera de argón. Se agregó la anilina o-litiada a través de una cánula, a la solución de cloruro de ácido en el transcurso de 30 min. La solución se agitó durante otros 20 min antes de detener con HCl 1 N (50 mL). La solución se diluyó con EtOAc y la porción orgánica se separó, se secó en MgSO₄ y se concentró hasta sequedad al vacío. El aceite anaranjado resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:EtOAc, 4:1) para proporcionar la amino-benzofenona protegida con Boc (3.3 g, 60%). La N-Boc-aminobenzofenona se disolvió en CH₂Cl₂ seco (50 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (50 mL). Después de agitar durante 1 h, la solución se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (100 mL) y agua (100 mL) que contenía NaHCO₃. La porción orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó en MgSO₄ y se concentró hasta sequedad al vacío para proporcionar, cuantitativamente, 1aa MS m/z = 268 (M+H).

(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2,3-difluoro-fenil)-metanona (1v)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1aa, se convirtieron 4-cloro-N-Boc-anilina y cloruro de 2,3-difluoro-benzoilo en 1v (14% de rendimiento) MS m/z = 268 (M+H).

(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2,4-difluoro-fenil)-metanona (1w)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1aa, se convirtieron 4-cloro-N-Boc-anilina y cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo en 1w (20% de rendimiento) MS m/z = 268 (M+H).

(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2,5-difluoro-fenil)-metanona (1y)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1aa, se convirtieron 4-cloro-N-Boc-anilina y cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo en 1y (10% de rendimiento) MS m/z = 268 (M+H).

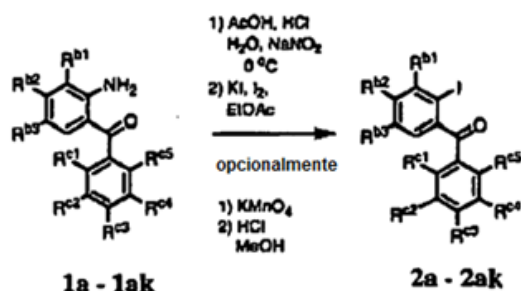
(2-Amino-5-cloro-fenil)-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-metanona (1ab)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1aa, se convirtieron 4-cloro-N-Boc-anilina y cloruro de 2-cloro-6-fluoro-benzoilo en 1ab (42% de rendimiento) MS m/z = 284 (M+H).

(2-amino-5-clorofenil)-(2-(trifluorometil)fenil)metanona (1o)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 1aa, se convirtieron 4-cloro-N-Boc-anilina y cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo en 1o (% de rendimiento) MS m/z = (M+H).

Ejemplo 7: Método G y método H para la síntesis de compuestos de fórmula (ii) (véase Esquema 1).



(5-cloro-2-yodo-fenil)-(2,6-difluoro-fenil)-metanona (2aa)

Método G: Se disolvió (2-amino-5-cloro-fenil)-(2,6-difluoro-fenil)-metanona (1aa) (2.6 g, 9.7 mmol) en ácido acético (10 mL) y HCl concentrado (4 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó gota a gota una solución de NaNO₂ (0.7 g, 10.7 mmol) en H₂O (6 mL) de modo de mantener la temperatura entre 0-5 °C. Luego de esta adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se le agregó gota a gota EtOAc frío (20 mL) y la solución se agitó durante 20 min. Se le agregaron gota a gota yodo (1.5 g, 5.8 mmol) y yoduro de potasio (1.9 g, 11.6 mmol) en H₂O (10 mL) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso saturado (4 × 100 mL). Las porciones acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 × 50 mL). Después las porciones orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 × 50 mL) y H₂O (2 × 50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener 2aa (3.3 g, 90%) como un sólido amarillo claro.

Éster metílico del ácido 4-(2-fluoro-benzoil)-3-yodo-benzoico (2i)

Método H: A una solución de 2g (1 g, 3 mmol) en t-butanol (25 mL) y H₂O (25 mL) se le agregó KMnO₄ (3.8 g, 24 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 18 h. Se le agregó THF (50 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con MeOH (20 mL) y se acidificó con HCl concentrado. La solución se diluyó con H₂O (10 mL) y el precipitado resultante se recogió para proporcionar ácido 4-(2-fluoro-benzoil)-3-yodo-benzoico (1 g, 92%) como un sólido blanco. El ácido 4-(2-fluoro-benzoil)-3-yodo-benzoico (0.5 g, 1.4 mmol) en MeOH (6 mL) que contenía HCl concentrado (100 µL) se sometió a irradiación de microondas (300 W) durante 30 min a 140 °C. El precipitado resultante se recogió para proporcionar 2i (0.4 g, 79%) como un sólido blanco MS m/z = 385 (M+H).

Éster metílico del ácido 2-(5-cloro-2-yodo-benzoil)-benzoico (2p)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 2i, se convirtió 2m en 2p (81% de rendimiento) MS m/z = 401 (M+H).

Éster metílico del ácido 3-(2-fluorobenzoil)-4-yodobenzoico (2ai)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 2i, se convirtió 2af en 2ai (60% de rendimiento) MS m/z = 385 (M+H).

Éster metílico del ácido 3-(2,6-difluorobenzoil)-4-yodobenzoico (2ak)

De manera similar a la descrita antes para el compuesto 2i, se convirtió 2aj en 2ak (58% de rendimiento) MS m/z = 403 (M+H).

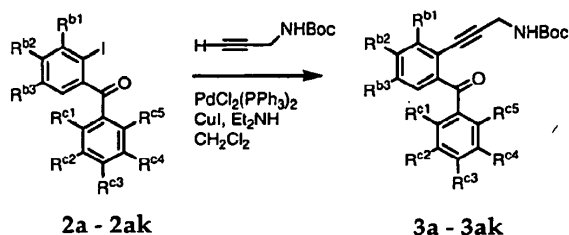
Los compuestos ilustrativos de la fórmula 2, que se exponen en la tabla 4 a continuación, se prepararon de manera similar a la ilustrada por el método G o el método H, como se describió antes para los compuestos 2aa y 2i.

Tabla 4. Ejemplos ilustrativos de los compuestos de las fórmulas 1-5

1-5	Sustituyente								Espectros de masas (M+H)			
	R ^{b1}	R ^{b2}	R ^{b3}	R ^{c1}	R ^{c2}	R ^{c3}	R ^{c4}	R ^{c5}	2	3	4	5
a	H	H	H	H	H	H	H	H	309	336	236	291
b	Me	H	H	F	H	H	H	H	341	368	268	323
c	H	F	H	F	H	H	H	H	345	372	272	327

1-5	Sustituyente								Espectros de masas (M+H)			
	R ^{b1}	R ^{b2}	R ^{b3}	R ^{c1}	R ^{c2}	R ^{c3}	R ^{c4}	R ^{c5}	2	3	4	5
d	H	Cl	H	F	H	H	H	H	361	388	288	343
e	H	Br	H	F	H	H	H	H	405/407	432/434	332/334	387/389
f	H	CF ₃	H	F	H	H	H	H	395	422	322	377
g	H	Me	H	F	H	H	H	H	341	368	268	323
h	H	OMe	H	F	H	H	H	H	357	384	284	339
i	H	CO ₂ Me	H	F	H	H	H	H	385	412	312	367
j	H	H	F	F	H	H	H	H	345	372	272	327
k	H	H	Cl	F	H	H	H	H	361	388	288	343
l	H	H	Cl	Cl	H	H	H	H	377	404	304	359
m	H	H	Cl	Me	H	H	H	H	357	384	284	339
n	H	H	Cl	OMe	H	H	H	H	373	400	300	355
o	H	H	Cl	CF ₃	H	H	H	H	411	438	338	393
p	H	H	Cl	CO ₂ Me	H	H	H	H	401	428	328	383
q	H	H	Cl	CH ₂ N(Me) ₂	H	H	H	H	400	427	327	382
r	H	H	Cl	H	F	H	H	H	361	388	288	343
s	H	H	Cl	C	OMe	H	H	H	373	400	300	355
t	H	H	Cl	H	H	F	H	H	361	388	288	343
u	H	H	Cl	H	H	OMe	H	H	373	400	300	355
v	H	H	Cl	F	F	H	H	H	-	406	306	361
w	H	H	Cl	F	H	F	H	H	-	406	306	361
x	H	H	Cl	OMe	H	OMe	H	H	403	430	330	385
y	H	H	Cl	F	H	H	F	H	-	406	306	361
z	H	H	Cl	OMe	H	H	OMe	H	403	430	330	385
aa	H	H	Cl	F	H	H	H	F	-	406	306	361
ab	H	H	Cl	F	H	H	H	Cl	-	422	322	377
ac	H	H	Cl	F	H	H	H	OMe	-	418	318	373
ad	H	Cl	Cl	F	H	H	H	H	395	422	322	377
ae	H	H	H	F	H	H	H	H	-	354	254	309
af	H	H	Me	F	H	H	H	H	341	368	268	323
ag	H	H	iPr	F	H	H	H	H	369	-	-	-
ah	H	H	OMe	F	H	H	H	H	357	384	284	339
ai	H	H	CO ₂ Me	F	H	H	H	H	385	412	312	367
aj	H	H	CH ₃	F	H	H	H	F	359	-	-	-
ak	H	H	CO ₂ Me	F	H	H	H	F	403	430	330	385
al	H	H	Cl	(piridilo)	H	H	H	H	-	371	271	326
am	H	H	Cl	(piridilo)	H	H	H	F	-	389	289	344

Ejemplo 8: Método I para la síntesis de compuestos de fórmula (iii) (véase Esquema 1).

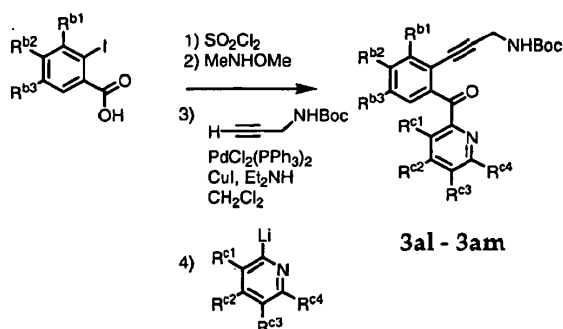


Éster tert-butilico del ácido {3-[4-cloro-2-(2,6-difluoro-benzoyl)-fenil]-prop-2-inil}-carbámico (3aa)

- 5 Se suspendieron (5-cloro-2-yodo-fenil)-(2,6-difluoro-fenil)-metanona (2aa) (5.5 g, 14.5 mmol), éster tert-butilico del ácido prop-2-inil-carbámico (2.5 g, 16 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.6 g, 0.9 mmol) y Cu(I)I (0.2 g, 0.9 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro, (50 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se le agregó dietilamina (8 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 15% de EtOAc/hexanos) para obtener 3aa (3.6 g, 61%) como un sólido blanco, MS m/z = 406 (M+H).
- 10

Los compuestos ilustrativos de fórmula 3, que se exponen en la tabla 4, se prepararon de manera similar a la ilustrada por el método I, como se describió antes para los compuestos 3aa.

- 15 Ejemplo 9: Método J para la síntesis de compuestos de fórmula (iii) (véase Esquema 1).



3-(4-Cloro-2-picolinoilfenil)prop-2-inilcarbamato de tert-butilo (3al)

- 20 Se tomó ácido 5-cloro-2-yodobenzoico (2.8 g, 10 mmol) en cloruro de metileno seco (80 mL) y se le agregó DMF (50 µL, cat.) seguido de cloruro de tionilo (2.4 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 12 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se hizo azeótropo con tolueno (2 x 10 mL) y se usó sin purificación posterior. Se tomó el cloruro de 5-cloro-2-yodobenzoilo (10 mmol) en cloruro de metileno seco (50 mL) y se le agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.1 g, 11 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se le agregó piridina (2.4 g, 30 mmol). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 12 h, y después se detuvo con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (50 g) con cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 5-cloro-2-yodo-N-metoxi-N-metilbenzamida (3.1 g, 95%) MS m/z = 326 (M+H).
- 25
- 30

- La amida de Weinreb (3.1 g, 9.5 mmol) y éster tert-butilico del ácido prop-2-inil-carbámico (2.9 g, 19 mmol) se acoplaron según el método H para proporcionar éster tert-butilico del ácido 3-(4-cloro-2-(metoxi(metil)carbamoil)fenil)prop-2-inil-carbámico (2.7 g, 80%), MS m/z = 353 (M+H). A este producto disuelto en THF seco (40 mL) y enfriado a -78 °C, se le agregó piridina litiada, preparada a partir de 2-bromopiridina (4.2 g, 26.6 mmol) y n-butilitio (14.3 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 22.8 mmol) en THF seco (40 mL) en atmósfera de argón a -78 °C. La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta -40 °C en el transcurso de 1 h y después se detuvo con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó usando cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (100 g) empleando cloruro de metileno hasta 10% de acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente para dar 3al (2.14 g, 76%): MS m/z = 371 (M+H).
- 35
- 40

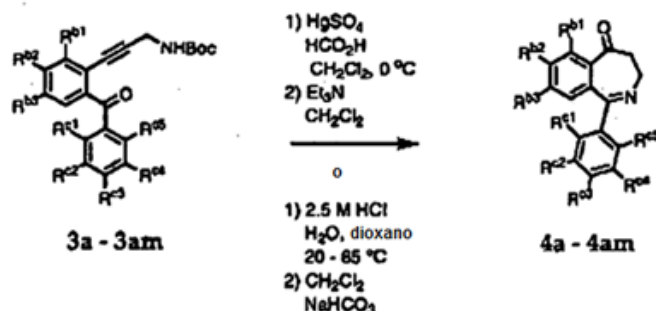
3-(4-Cloro-2-(3-fluoropicolinoil)fenil)prop-2-inilcarbamato de tert-butilo (3am)

- 45 De manera similar a la descrita antes para el compuesto 3al, se convirtieron éster tert-butilico del ácido 3-(4-cloro-2-

(metoxi(metil)carbamoil)fenil)prop-2-inil-carbámico y 2-bromo-3-fluoropiridina en 3am (45% de rendimiento): MS m/z = 389 (M+H).

Los compuestos ilustrativos de fórmula 3, que se exponen en la tabla 4, se prepararon de manera similar a la ilustrada por el método J, como se describió antes para los compuestos 3al y 3am.

Ejemplo 10: Método K y método L para la síntesis de compuestos de fórmula (iv) (véase Esquema 1).



8-Cloro-1-(2-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-benzo[c]azepin-5-ona (4k)

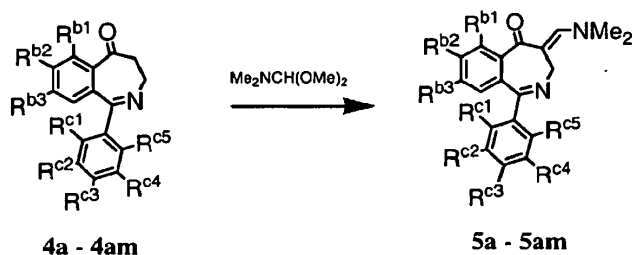
Método K: Una solución de éster tert-butilico del ácido {3-[4-cloro-2-(2-fluoro-benzoil)-fenil]-prop-2-inil}-carbámico (9.2 g, 23 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) que contenía ácido fórmico (9.18 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó sulfato de mercurio(II) (2.1 g, 7.1 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y NH_4OH (20 mL). Se recogió la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron en MgSO_4 , se filtraron y los solventes se evaporaron al vacío para obtener éster tert-butilico del ácido [3-[4-cloro-2-(2-fluorobenzoil)-fenil]-3-oxopropil]-carbámico 8.9 g (95%) como un sólido marrón. Este material (8.9 g, 22 mmol) se disolvió en HCl (4 N en dioxano, 185 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después la solución se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (250 mL) y se le agregó diisopropiletilamina (18 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 a 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 4k (2.9 g, 46%) como un sólido marrón MS m/z = 288 (M+H).

8-Cloro-1-(2,6-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-benzo[c]azepin-5-ona (4aa)

Método L: Una solución de éster tert-butilico del ácido {3-[4-cloro-2-(2,6-difluoro-benzoil)-fenil]-prop-2-inil}-carbámico (5.6 g, 15 mmol) se disolvió en dioxano (200 mL). Se le agregó HCl 5 N (ac.) (200 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y después a 60 °C durante 2 h. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL) y se le agregó Na_2CO_3 hasta que el pH de la solución fue básico al tornasol. La mezcla se dejó en agitación durante 2 h. La porción orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 × 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 4aa (4.2 g, 100%) MS m/z = 306 (M+H).

Los compuestos ilustrativos de fórmula 4, que se exponen en la tabla 4, se prepararon de manera similar a la ilustrada por el método K y el método L, como se describió antes para los compuestos 4k y 4aa.

Ejemplo 11: Método M para la síntesis de compuestos de fórmula (v) (véase Esquema 1).



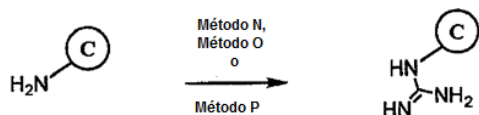
8-Cloro-4-dimetilaminometileno-1-(2,6-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-benzo[c]azepin-5-ona (5aa)

Se disolvió 8-cloro-1-(2,6-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-benzo[c]azepin-5-ona (4aa) (4.2 g, 15 mmol) en tolueno (100 mL) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (19 mL) y se calentó a 80 °C durante 2 h. La solución se evaporó al vacío y el

residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 75% de EtOAc/hexanos) para obtener 5aa (2.6 g, 78%) como un sólido marrón pálido MS m/z = 361 (M+H).

Los compuestos ilustrativos de fórmula 5, que se exponen en la tabla 4, se prepararon de manera similar a la ilustrada por el método M, como se describió antes para el compuesto 5aa.

Ejemplo 12: Preparación de aril o heteroarilguanidinas por los métodos N, O o P.



N-(3,4-dimetoxi-fenil)-guanidina

Método N: A una solución en agitación vigorosa de 3,4-dimetoxianilina (15.3 g, 0.1 mol) en EtOH (60 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota ácido nítrico (69%, 9.0 mL, 0.1 mol). Se le agregó una solución de cianamida (4.6 g, 0.1 mol) en H_2O (8.5 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 3 h. Después la mezcla se diluyó con EtOH (50 mL), se enfrió hasta 4 °C y las agujas doradas resultantes se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar N-(3,4-dimetoxi-fenil)-guanidina como la sal del ácido nítrico (14.7 g, 57%) MS m/z = 196 (M+H).

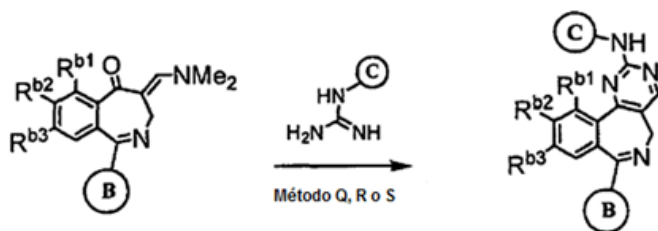
N-piridin-3-il-guanidina

Método O: A una mezcla de 3-aminopiridina (1.0 g, 10.6 mmol), 1,3-bis(tert-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (4.0 g, 13.8 mmol) y Et_3N (15 mL) en CH_2Cl_2 (100 mL) se le agregó cloruro mercúrico (4.0 g, 14.8 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado blanco denso. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con Et_2O . Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad al vacío y el sólido blanco resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 15% EtOAc/hexanos) para dar la guanidina protegida con bis-Boc (3.1 g, 88%). A una solución de este material (3.1 g, 9.3 mmol) en MeOH (2 mL) se le agregó HCl (4 N en dioxano, 60 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se trituró con Et_2O para proporcionar la N-piridin-3-il-guanidina como la sal de clorhidrato (1.2 g, 74%) MS m/z = 173 (M+H).

Sal de HCl de guanidinobenzoato de t- butilo

Método P: A una solución de 4-aminobenzoato de t-butilo (2.0 g, 10.3 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le agregó 1,3-bis(benciloxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (5.6 g, 15.5 mmol), Et_3N (5.0 mL, 36 mmol) y cloruro mercúrico (3.37 g, 12.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y los filtrados se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 /hexanos 1:1 a 100% de CH_2Cl_2 , y después 10% de EtOAc/ CH_2Cl_2) para proporcionar 4-(2,3-bis(benciloxycarbonil)guanidino)benzoato de tert-butilo (3.9 g, 75%). Se cargó una botella de presión con hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (2 g) seguido de una solución de 4-(2,3-bis(benciloxycarbonil)guanidino)benzoato de t-butilo (3.9 g, 7.7 mmol) en EtOAc (80 mL). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50 psi, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La solución se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar guanidinobenzoato de t-butilo (1.8 g, 100%). A la guanidina (855 mg, 3.6 mmol) en EtOAc (50 mL) se le agregó HCl 2 M en Et_2O (1.9 mL, 3.8 mM). La solución se concentró y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar (840 mg, 85%) de la sal de HCl.

Ejemplo 13: Método Q, método R y método S para la síntesis de los compuestos de fórmula (I).



Ácido 4-[9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico (I-52)

Método Q: Una solución de 8-cloro-4-dimetilaminometilen-1-(2-fluorofenil)-3,4-dihidro-benzo[c]azepin-5-ona (5k) (0.22 g, 0.64 mmol), clorhidrato del ácido 4-guanidino-benzoico (0.15 g, 0.70 mmol) y diisopropiletilamina (i-Pr₂EtN)

(0.23 mL, 1.32 mmol) en DMF (2.5 mL) se sometió a irradiación de microondas (300 W) durante 300 s a 250 °C. La mezcla se enfrió y se vertió en H₂O (100 mL). Mientras se agitaba, se le agregó HCl 1 N gota a gota hasta pH = 3 seguido de EtOAc (50 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 1-52 como un sólido color habano (0.13 g, 47%).

Ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico (I-135)

Método R: Se calentaron a reflujo 8-cloro-4-dimetilaminometilen-1-(2,6-difluoro-fenil)-3,4-dihidro-benzo[c]azepin-5-ona (5aa) (2.6 g, 7.1 mmol), clorhidrato del ácido 4-guanidino-benzoico (1.7 g, 7.8 mmol) y K₂CO₃ 1.5 H₂O (2.6 g, 15.6 mmol) en EtOH (50 mL) durante 14 h. La mezcla se enfrió y después se vertió en H₂O (400 mL). Mientras se agitaba, se le agregó gota a gota HCl 1 N hasta pH = 3. Después se le agregó EtOAc (400 mL) y la porción orgánica se lavó con H₂O (2 x 100 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se filtró. Los sólidos se disolvieron en EtOAc, se filtraron a través de gel de sílice, se concentraron hasta sequedad al vacío y se secaron al vacío para dar I-135 como un sólido blanco (1.4 g, 42%).

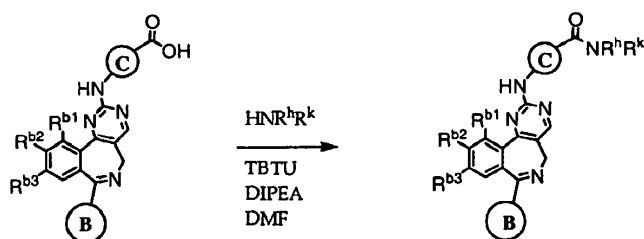
Se agregó ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico (I-135) (1.5 g, 2.95 mol) a una solución de etanol (8.86 mL) y agua (1.2 mL), y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Se agregó una solución acuosa de NaOH (0.02458 g/mL) hasta un pH deseado de la solución de 11.6. Se le agregó más agua hasta un total de 4.26 mL/g de ácido libre. La suspensión acuosa espesa resultante se calentó hasta 70 °C y se filtró rápidamente, manteniendo una temperatura de la solución de 65-70 °C. Se le agregó etanol caliente (9.15 mL, 7.21 g) y la solución se enfrió hasta 65 °C. Se le agregaron cristales de siembra de la sal de sodio de I-135 (7.1 mg, 0.014 mol) como una suspensión espesa en una solución al 10% en peso de etanol:agua 75:25. La mezcla se mantuvo a 65 °C durante una hora y después se enfrió hasta 35 °C a una velocidad de 12 °C/hora. A 35 °C, se realizó una segunda adición de etanol (4.72 g, 5.98 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C a una velocidad de 12 °C/hora, y después se mantuvo a 0 °C durante una hora. La suspensión espesa resultante se filtró y la torta de filtración húmeda se enjuagó con etanol frío (5.52 g, 7 mL) para obtener un rendimiento de 72% de la sal de sodio de I-135, como un hidrato.

Ácido 2-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-oxazol-5-carboxílico (I-364)

Método S: Se combinaron 8-cloro-4-dimetilaminometilen-1-(2,6-difluorofenil)-3,4-dihidrobenczo[c]azepin-5-ona (5aa) (3.6 g, 10 mmol), clorhidrato de guanidina (1.06 g, 11 mmol), carbonato de potasio (4.6 g, 33 mmol) y etanol (100 mL) en un balón de 100 mL y se agitaron a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 500 mL de agua con agitación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dejar un sólido marrón. El sólido se agitó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter, después se secó al vacío para proporcionar 9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamina (3.16 g, 89%) como un sólido marrón claro MS m/z = 357 (M+H). La amina (2.0 g, 5.6 mmol), diyodometano (7.7 g, 28.6 mmol), yoduro de cobre (I) (1.1 g, 5.6 mmol), tetrahidrofurano seco (40 mL) y nitrito de isoamilo (2.0 g, 16.8 mmol) se combinaron en un balón y se agitaron a reflujo durante 1 hora. La solución de color púrpura oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente y después se transfirió a un embudo de separación que contenía HCl 1 N (250 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con hidróxido de amonio (3%), cloruro de amonio saturado y solución saturada de cloruro de sodio, y después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dejar un aceite oscuro. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂ a 10% de acetato de etilo en CH₂Cl₂) produjo 9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-2-yodo-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepina como un sólido amarillo pálido (1.3 g, 50%) MS m/z = 468 (M+H).

Una mezcla de 9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-2-yodo-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepina (200 mg, 0.43 mmol), 2-aminoxazol-5-carboxilato de etilo (81.2 mg, 0.52 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃) (935 mg, 0.034 mmol), Xantphos (30 mg, 0.052 mmol), K₃PO₄ en polvo (183 mg, 0.86 mmol) y tolueno desgasificado se sometieron a irradiación de microondas (300 W) durante 20 minutos a 145 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se evaporó para dejar un sólido marrón que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂ a 50% de éter dietílico en CH₂Cl₂) para dar éster etílico del ácido 2-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-oxazol-5-carboxílico como un polvo amarillo (103 mg, 48%) MS m/z = 496 (M+H). Se agitaron éster etílico del ácido 2-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-oxazol-5-carboxílico (91 mg, 0.18 mmol), metanol (1 mL), tetrahidrofurano (3 mL) y LiOH 1 N (3.7 mL, 3.7 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le agregó agua (50 mL) con agitación, y la solución amarilla transparente resultante se acidificó agregando lentamente HCl 1 N. Se formó un precipitado amarillo. Se le agregó éter dietílico (10 mL) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter dietílico, y después se secó al vacío para dar I-364 como un polvo amarillo (78 mg, 93% de rendimiento) MS m/z = 468 (M+H).

Ejemplo 14: Método T para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

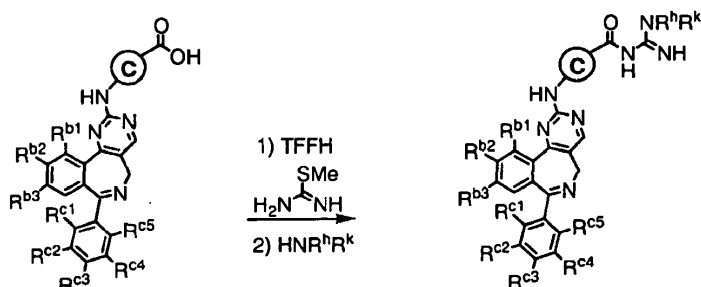


{4-[9-Cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (I-9)

- 5 Se agregó 1-metil-piperazina (0.03 mL, 0.3 mmol) a una solución de I-52 (0.1 g, 0.2 mmol), TBTU (0.08 g, 0.2 mmol) y Et₃N (0.06 mL, 0.4 mmol) en DMF (5 mL). La solución se dejó en agitación durante 30 min y después se diluyó con NaOH 0.1 N (50 mL) y EtOAc (50 mL). La porción orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 94:5:1) para dar I-9 (0.07 g, 47%).

10

Ejemplo 15: Método U para la síntesis de compuestos de fórmula (I).



- 15 4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-N-[(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-imino-metil]-benzamida (I-237)

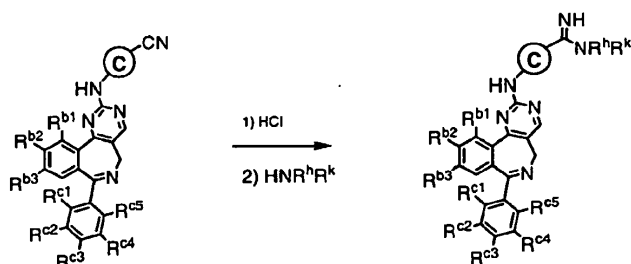
Se agitó una mezcla de I-135 (4.8 g, 10 mmol) y DMF (100 mL) y se le agregó hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidio (2.9 g, 11 mmol) en una porción, seguido de diisopropilamina (3.9 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se le agregó sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (3.2 g, 11 mmol) como un sólido y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo en solución salina (500 mL) y el precipitado blancuzco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 1-{4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoil}-2-metil-isotiourea como un sólido amarillo pálido (5.81 g, 100%) MS m/z = 549 (M+H).

25

Una solución de la benzoil-metilisotiourea (250 mg, 0.5 mmol), 3-dimetilaminopirrolidina (58 mg, 0.5 mmol), trietilamina (50 mg, 0.5 mmol) y tolueno (10 mL) se agitó a reflujo durante 8 horas. Después se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo marrón se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1% de NH₃ 7 N en MeOH/CH₂Cl₂ a 5% de NH₃ en MeOH/CH₂Cl₂) para dar I-237 como un sólido amarillo (154 mg, 54%) MS m/z = 615 (M+H).

30

Ejemplo 16: Método V para la síntesis de compuestos de fórmula (I).



35

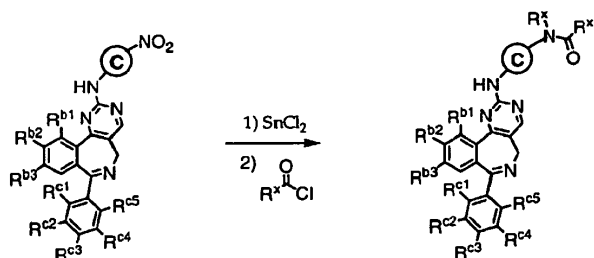
[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-imino-metil-fenil]-amina (I-251)

Se agregó HCl gas anhidro a una suspensión en agitación de I-236 (1.9 g, 4.4 mmol) en etanol absoluto (75 mL) a 0

°C hasta que resultó una solución homogénea. Se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 3 días. Se le agregó éter dietílico (100 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar la sal de HCl del éster etílico del ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-bencimidico como un polvo amarillo brillante (2.4 g, 94%) MS m/z = 504 (M+H).

Una mezcla del bencimidato de etilo (100 mg, 0.17 mmol), 2,6-dimetilpiperazina (200 mg, 8.8 mmol) y etanol absoluto (1 mL) se sometió a irradiación de microondas (300 W) durante 7.5 minutos a 120 °C. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución salina en agitación (10 mL). El precipitado resultante se recogió y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0.25% de NH₄OH/2% de MeOH/97.75% de CH₂Cl₂ a 2.5% de NH₄OH/20% de MeOH/77.5% de CH₂Cl₂) para dar I-251 como un sólido amarillo pálido (30 mg, 30%).

Ejemplo 17: Método W para la síntesis de compuestos de fórmula (I).



{4-[9-Cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-fenil}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico (I-280)

Una mezcla de [9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(4-nitro-fenil)-amina (I-212, 500 mg, 1.05 mmol), cloruro estannoso dihidratado (1.42 g, 6.3 mmol) y acetato de etilo (15 mL) se calentó a reflujo durante 28 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante toda la noche. La mezcla de reacción amarillo mostaza se vertió en ~50 g de hielo molido con agitación, y se le agregó solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar N-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-benceno-1,4-diamina como un sólido anaranjado/amarillo (500 mg, 100%) MS m/z = 448 (M+H). Una solución de este producto (50 mg, 0.1 mmol), cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo (89 mg, 0.6 mmol) y diisopropiletilamina (142 mg, 1.1 mmol), en dioxano (0.5 mL) se sometió a irradiación de microondas (300 W) durante 60 minutos a 160 °C. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución salina en agitación (10 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se purificó por RP-HPLC (C₁₈, 0 a 100% de CH₃CN en HCO₂H acuoso al 0.1%) para dar I-280 como un sólido amarillo pálido (6 mg, 10%) MS m/z = 574 (M+H).

Ejemplo 18: Método X para la síntesis de compuestos de fórmula (I).



4-[7-{2-[2-(aminoetil)amino]-6-fluorofenil}-9-cloro-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il)amino]-N-metilbenzamida (I-340)

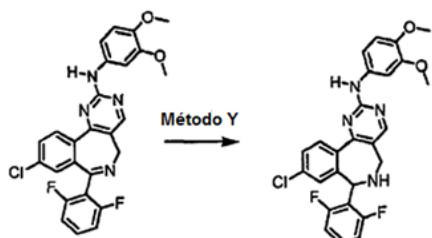
Una solución de I-334 (49 mg, 0.1 mmol) en etileno diamina (200 µL) se sometió a irradiación de microondas (300 W) durante 20 minutos a 140 °C. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en una solución salina en agitación (10 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 1% de NH₄OH/2% de MeOH/97% de CH₂Cl₂ a 2.5% de NH₄OH/20% de MeOH/77.5% de CH₂Cl₂) para dar I-340 como un sólido amarillo pálido (46 mg, 87%) MS m/z = 530 (M+H).

Ciertos compuestos ejemplares de la invención se prepararon por los métodos Q a X, empleando procedimientos

análogos a los descritos antes para I-52, I-135, I-236, I-237, I-280 e I-340. Los datos de HRMS se obtuvieron en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Sciex Qstar® acoplado a un HPLC Agilent. Los $(M+H)^+$ determinados experimentalmente para ciertos compuestos ejemplares se presentan en la tabla 5, y estuvieron en un intervalo de 10 ppm de error del $(M+H)^+$ calculado.

5

Ejemplo 19: Método Y para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

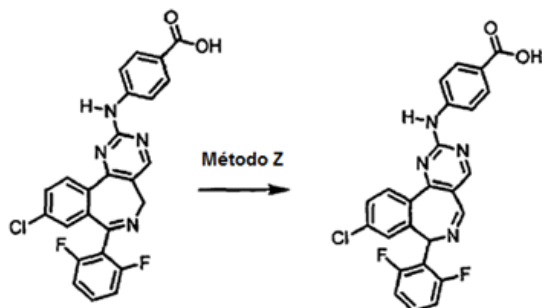


10 [9-Chloro-7-(2-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina (I-72).

Se disolvió [9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina (I-71, 49 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (1.8 mL). Se le agregó ácido acético (0.43 mL) y la solución se agitó y se enfrió hasta 0 °C. Después se le agregó polvo de zinc (20 mg, 0.31 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se le agregó más polvo de zinc (10 mg, 0.15 mmol) y ácido acético (0.22 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con NaOH 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, y después se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El polvo amarillo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) para obtener [9-cloro-7-(2-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-5H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-il]-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina (I-72) como un sólido anaranjado (32 mg, 65%); MS m/z = 477.

20

Ejemplo 20: Método Z para la síntesis de compuestos de fórmula (I).



25

Ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluoro-fenil)-7H-benzo[c]pirimido[4,5-e]azepin-2-ilamino]-benzoico (I-387). A una solución de I-135 (1.0 g, 2.1 mmol) en THF (20 mL) se le agregó tert-butoxido de potasio (1 M en THF, 21 mmol). La solución se dejó en agitación durante 1 h y después el pH se ajustó a 3 con HCl 1 N. La solución se diluyó después con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La porción orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y el aceite marrón resultante se purificó por RP-HPLC (C18, 0 a 100% de CH_3CN en agua que contenía 0.1% de ácido fórmico) para proporcionar, después de la liofilización, I-387 (0.3 g, 30%).

30

Tabla 5. Espectros de masas de alta resolución de compuestos ejemplares de fórmula (A)

Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS
I-1:	515.1739	I-128:	569.221	I-254:	559.2009
I-2:	515.1775	I-129:	515.1759	I-255:	573.2187
I-3:	529.1881	I-130:	529.1927	I-256:	455.1499
I-4:	529.1889	I-131:	529.1929	I-257:	547.1803
I-5:	543.2054	I-132:	485.1637	I-258:	511.0542
I-6:	543.2066	I-134:	493.0633.	I-259:	601.2042

ES 2 540 987 T3

Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS
I-7:	557.2233	I-135:	477.0955	I-260:	547.1813
I-8:	527.1769	I-136:	477.0929	I-261:	573.2173
I-9:	541.1910	I-137:	455.1529	I-262:	571.2009
I-10:	557.1613	I-138:	471.1842	I-263:	585.2164
I-11:	537.2175	I-139:	509.0987	I-264:	559.2041
I-12:	553.2114	I-140:	493.0648	I-265:	545.1858
I-13:	541.1881	I-141:	489.1129	I-266:	589.1555
I-14:	521.2463	I-142:	501.1594	I-267:	558.1969
I-15:	555.2072	I-143:	441.1137	I-268:	558.1982
I-16:	541.1897	I-144:	535.0517	I-269:	621.1760
I-17:	541.1908	I-145:	554.2076	I-270:	529.1733
I-18:	569.2207	I-146:	459.1021	I-271:	526.1345
I-19:	598.2473	I-147:	552.1697	I-272:	496.1588
I-20:	614.2190	I-148:	551.2548	I-273:	507.0622
I-21:	594.2742	I-150:	563.1742	I-274:	521.0448
I-22:	610.2708	I-151:	563.175	I-275:	536.2267
I-23:	598.2503	I-152:	457.1424	I-276:	482.1776
I-24:	578.3039	I-153:	439.1575	I-277:	509.0967
I-25:	612.2655	I-154:	441.1735	I-278:	531.1524
I-26:	528.1619	I-155:	471.1229	I-279:	442.1091
I-27:	546.1722	I-156:	471.1243	I-280:	574.1943
I-28:	544.1313	I-157:	598.2497	I-281:	593.1419
I-29:	571.2018	I-158:	571.2015	I-282:	607.1584
I-30:	587.1709	I-159:	541.1905	I-283:	581.1453
I-31:	567.2256	I-160:	577.1898	I-284:	544.1826
I-32:	597.2367	I-161:	563.1744	I-285:	531.1529
I-33:	571.2046	I-162:	459.1019	I-286:	543.1704
I-34:	603.1674	I-163:	541.1911	I-287:	591.1867
I-35:	432.0783	I-164:	604.2055	I-288:	605.2016
I-36:	483.0332	I-165:	654.2409	I-289:	577.1710
I-37:	445.1213	I-166:	621.1838	I-290:	591.1900
I-38:	459.1367	I-167:	661.2162	I-291:	579.1263
I-39:	445.1213	I-168:	599.2003	I-292:	593.1439
I-40:	445.1215	I-169:	647.1998	I-293:	587.2139
I-41:	449.0731	I-170:	626.2448	I-294:	617.1853
I-42:	465.0443	I-171:	624.2685	I-295:	603.1746
I-43:	449.0728	I-172:	577.1576	I-296:	563.1593
I-44:	449.0727	I-173:	605.2002	I-297:	577.1714
I-45:	447.0789	I-174:	493.0656	I-298:	524.1949

ES 2 540 987 T3

Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS
I-46:	500.1630	I-175:	573.1983	I-299:	510.1813
I-47:	513.1947	I-176:	573.1986	I-300:	605.1879
I-48:	506.1558	I-177:	585.2192	I-301:	460.0978
I-49:	440.1073	I-178:	585.2203	I-302:	537.2438
I-50:	460.0966	I-179:	571.2037	I-303:	539.2562
I-51:	425.1431	I-180:	559.1851	I-304:	542.1863
I-52:	459.1014	I-181:	652.2994	I-305:	528.1737
I-53:	475.0752	I-182:	638.2822	I-306:	545.1308
I-54:	455.1261	I-183:	587.2117	I-307:	533.1642
I-55:	471.1210	I-184:	559.1845	I-308:	533.1680
I-56:	459.1027	I-185:	575.2131	I-309:	605.1894
I-57:	443.1332	I-186:	599.2348	I-310:	602.1863
I-58:	439.1550	I-187:	654.3136	I-311:	581.2652
I-59:	443.1286	I-188:	638.2832	I-312:	551.2576
I-60:	459.1016	I-189:	640.2628	I-313:	621.1731
I-61:	503.0516	I-190:	489.1142	I-314:	573.1610
I-62:	455.1496	I-191:	559.1845	I-315:	524.1979
I-63:	474.0871	I-192:	513.1625	I-316:	538.2110
I-64:	474.0879	I-193:	555.2103	I-317:	588.1727
I-65:	489.0889	I-194:	559.1843	I-318:	579.1300
I-66:	488.1034	I-195:	545.1683	I-319:	559.1850
I-67:	495.0690	I-196:	545.1693	I-320:	545.1876
I-68:	494.0832	I-197:	559.1814	I-321:	573.1971
I-69:	591.0810	I-198:	561.2004	I-322:	597.2403
I-70:	547.0605	I-199:	571.2047	I-323:	575.1523
I-71:	475.1339	I-200:	465.1514	I-324:	589.1704
I-72:	477.1491	I-201:	647.2340	I-325:	589.1678
I-73:	491.1031	I-202:	518.1331	I-326:	589.1680
I-74:	471.1579	I-203:	477.0943	I-327:	575.1517
I-75:	455.1873	I-204:	559.1814	I-328:	514.1995
I-76:	483.2202	I-205:	587.2156	I-329:	553.2092
I-77:	459.1602	I-206:	573.2001	I-330:	567.2287
I-78:	519.0851	I-207:	503.1197	I-331:	567.2301
I-79:	509.1604	I-208:	640.2953	I-332:	553.2124
I-80:	455.1873	I-209:	626.2832	I-333:	567.2288
I-81:	471.1830	I-210:	612.2649	I-334:	490.1270
I-82:	455.1872	I-211:	638.2782	I-335:	559.2007
I-83:	473.1168	I-212:	478.0905	I-336:	572.2352
I-84:	463.1152	I-213:	658.2264	I-337:	475.1144

ES 2 540 987 T3

Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS
I-85:	475.1000	I-214:	575.1556	I-338:	486.1287
I-86:	491.0677	I-215:	607.1598	I-339:	531.1727
I-87:	483.0331	I-216:	593.1427	I-340:	530.1895
I-88:	491.1035	I-217:	448.1154	I-341:	616.2019
I-89:	443.1442	I-218:	525.0715	I-342:	598.2501
I-90:	477.093	I-219:	589.1588	I-343:	514.1631
I-91:	477.0928	I-220:	573.1994	I-344:	558.9984
I-92:	551.2557	I-221:	559.1807	I-345:	558.2185
I-93:	501.1302	I-222:	573.1989	I-346:	572.2341
I-94:	542.2212	I-223:	629.2331	I-347:	558.2203
I-95:	477.0929	I-224:	587.1893	I-348:	570.2169
I-96:	477.0931	I-225:	587.2358	I-349:	525.2404
I-97:	541.1928	I-226:	587.2364	I-350:	602.1911
I-98:	555.2058	I-227:	571.2031	I-351:	561.1395
I-99:	555.208	I-228:	585.2198	I-352:	454.0727
I-100:	501.134	I-229:	599.2352	I-353:	473.1430
I-101:	541.1905	I-230:	527.1765	I-354:	501.1626
I-102:	527.1755	I-231:	585.2195	I-355:	497.0780
I-103:	491.1094	I-232:	571.2033	I-356:	473.1106
I-104:	477.1084	I-233:	571.2028	I-357:	464.1012
I-105:	495.0789	I-234:	545.1676	I-358:	504.1412
I-106:	508.105	I-235:	557.1849	I-359:	532.1712
I-107:	486.1508	I-236:	458.0994	I-360:	484.0467
I-108:	574.1296	I-237:	615.2217	I-361:	512.0783
I-109:	489.1484	I-238:	615.2214	I-362:	580.1487
I-110:	555.2063	I-239:	559.1851	I-363:	496.0996
I-111:	556.1545	I-240:	557.1880	I-364:	468.0686
I-112:	541.1925	I-241:	571.2035	I-365:	566.1355
I-113:	483.1249	I-242:	585.2169	I-366:	559.1852
I-114:	472.1352	I-243:	557.1893	I-367:	566.1333
I-115:	477.0961	I-244:	586.2295	I-368:	468.0684
I-116:	529.1913	I-245:	490.1365	I-369:	564.1728
I-117:	530.1387	I-246:	547.1831	I-370:	550.1549
I-118:	585.217	I-247:	561.2004	I-371:	491.1096
I-119:	489.1156	I-248:	603.1714	I-372:	518.1921
I-120:	473.1179	I-249:	469.1317	I-373:	490.1603
I-121:	460.0964	I-250:	572.2137	I-374:	564.1736
I-122:	607.1699	I-251:	572.2140	I-375:	550.1579
I-123:	493.0631	I-252:	533.1689	I-376:	596.2613

Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS	Compuesto	HRMS
I-124:	473.1161	I-253:	573.1966	I-377:	486.1401
I-378:	630.2207	I-385:	492.106	I-392:	599.2152
I-379:	559.1829	I-386:	492.1055	I-393:	587.2156
I-380:	573.1978	I-387:	477.095	I-394:	437.1107
I-381:	616.2039	I-388:	477.0948	I-395:	511.0564
I-382:	587.2132	I-389:	602.1900	I-396:	650.1655
I-383:	599.2158	I-390:	588.1738	I-397:	664.1835
I-384:	585.1999	I-301:	573.1996		

Ejemplo 21: Expresión y purificación de enzimas aurora cinasas

Expresión y purificación de la enzima aurora A

5 Se expresó la aurora A de ratón recombinante con un marcador hexahistidina amino-terminal (His-Aurora A) usando un vector baculovirus estándar y un sistema de expresión en células de insecto (Bac-to-Bac®, Invitrogen).

10 La aurora A de ratón recombinante soluble, se purificó de las células de insecto usando Ni-NTA agarosa (Qiagen) como describe el fabricante y se purificó posteriormente en una columna de exclusión por tamaño S75 (Amersham Pharmacia Biotech).

Expresión y purificación de la enzima aurora B

15 Se expresó la aurora B de ratón recombinante con un marcador hexahistidina amino-terminal (His-Aurora B) usando un vector baculovirus estándar y un sistema de expresión en células de insecto (Bac-to-Bac®, Invitrogen).

La aurora B de ratón recombinante soluble, se purificó de las células de insecto usando Ni-NTA agarosa (Qiagen) como describe el fabricante.

Ejemplo 22: Ensayos de la enzima aurora cinasa

Ensayo de la Aurora cinasa A DELFIA®

25 La reacción enzimática de la Aurora A de ratón totalizó 25 µL y contenía Tris-HCl 25 mM (pH 8.5), MgCl₂ 2.5 mM Surfact-AMPS-20 0.05%, fluoruro de sodio 5 mM, DTT 5 mM, ATP 250 µM, sustrato peptídico 10 µM (Biotin-β-Ala-QTRRKSTGGKAPR-NH₂), y enzima Aurora A murina recombinante 500 pM. La mezcla de reacción enzimática, con y sin inhibidores de la Aurora, se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la finalización con 100 µL de tampón de detención (BSA 1%, Surfact-AMPS-20 0.05% y EDTA 100 mM). Un total de 100 µL de la mezcla de
30 reacción enzimática se transfirieron a los pocillos de una placa de 96 pocillos (Pierce) recubierta con Neutravidina que se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los pocillos se lavaron con tampón de lavado (Tris 25 mM, cloruro de sodio 150 mM y Tween 20 al 0.1%) y se incubaron durante 1 hora con 100 µL de mezcla de reacción del anticuerpo que contenía BSA al 1%, Surfact-AMPS-20 al 0.05%, anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-PKA (1:2000, New England Biolabs) y anti-IgG de conejo marcada con europio (1:2000, Perkin Elmer). Los pocillos se
35 lavaron y después el europio unido se liberó usando 100 µL de solución intensificadora (Perkin Elmer). La cuantificación del europio se hizo usando un Wallac™ EnVision (Perkin Elmer).

40 Los compuestos I-1 a I-12, I-14 a I-32, I-34, I-37, I-39, I-45, I-52 a I-55, I-57 a I-59, I-63 a I-69, I-73 a I-75, I-80, I-85, I-86, I-91, I-93 a I-96, I-98 a I-103, I-109, I-111 a I-113, I-117, I-118, I-120, I-126, I-128 a I-131, I-134 a I-138, I-142, I-145, I-147 a I-151, I-157, I-160 a I-163, I-165, I-166, I-168 a I-171, I-173 a I-199, I-202 a I-211, I-213 a I-217, I-219 a I-235, I-237 a I-301, I-304 a I-310, I-313 a I-327, I-329 a I-335, I-337 a I-341, I-343, I-350 a I-355, I-357 a I-360 y I-362 a I-376 mostraron valores de CI_{50} menores o iguales a 1.0 µM en este ensayo.

45 Los compuestos I-1 a I-12, I-14 a I-22, I-24 a I-32, I-52 a I-55, I-57, I-58, I-63, I-65 a I-67, I-69, I-73, I-86, I-93, I-98 a I-100, I-102, I-103, I-111 a I-113, I-117, I-128, I-130, I-135, I-145, I-147, I-148, I-160, I-161, I-163, I-171, I-174 a I-199, I-204 a I-206, I-208 a I-211, I-213 a I-217, I-219 a I-229, I-231 a I-235, I-237 a I-244, I-246 a I-257, I-259 a I-270, I-272, I-274, I-277, I-278, I-280 a I-301, I-304 a I-310, I-313 a I-319, I-321, I-323 a I-327, I-329 a I-334, I-337, I-338, I-341, I-343, I-350, I-351, I-353, I-355, I-357, I-359, I-362, I-365 a I-368 y I-371 a I-376 mostraron valores de CI_{50} menores o iguales a 100 nM en este ensayo.

50

Ensayo de la Aurora cinasa B DELFIA®

La reacción enzimática de la Aurora B de ratón totalizó 25 µL y contenía Tris-HCl 25 mM (pH 8.5), MgCl₂ 2.5 mM, Surfact-AMPS-20 (Pierce) al 0.025%, glicerol al 1%, DTT 1 mM, ATP 1 mM, sustrato peptídico 3 µM (Biotin-β-Ala-QTRRKSTGGKAPR-NH₂), y enzima Aurora B murina recombinante 20 nM. La mezcla de reacción enzimática, con y sin inhibidores de la Aurora, se incubó durante 3 horas a temperatura ambiente antes de la finalización con 100 µL de tampón de detención (BSA al 1%, Surfact-AMPS-20 al 0.05% y EDTA 100 mM). Un total de 100 µL de la mezcla de reacción enzimática se transfirieron a los pocillos de una placa de 96 pocillos (Pierce) recubierta con Neutravidina que se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los pocillos se lavaron con tampón de lavado (Tris 25 mM, cloruro de sodio 150 mM y Tween 20 al 0.1%) y se incubaron durante 1 hora con 100 µL de mezcla de reacción del anticuerpo que contenía BSA al 1%, Surfact-AMPS-20 al 0.05%, anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-PKA (1:2000, New England Biolabs) y anti-IgG de conejo marcada con europio (1:2000, Perkin Elmer). Los pocillos se lavaron y después el europio unido se liberó usando 100 µL de solución intensificadora (Perkin Elmer). La cuantificación del europio se hizo usando un Wallac™ EnVision (Perkin Elmer).

Ejemplo 23: Ensayo celular

Ensayos de fosforilación de aurora

La inhibición de la actividad de la Aurora A o la Aurora B en sistemas celulares completos se puede evaluar mediante determinación de la disminución de la fosforilación de los sustratos de las Auroras. Por ejemplo, determinar la disminución en la fosforilación de la histona H3 en la Serina 10, un sustrato de la Aurora B que se puede usar para medir la inhibición de la actividad de la Aurora B en un sistema celular completo. Alternativamente, cualquier sustrato conocido de la Aurora B se puede usar en métodos de ensayo similares para evaluar la inhibición de la actividad de la Aurora B. De manera similar, la inhibición de la Aurora A se puede determinar usando métodos análogos y sustratos conocidos de la Aurora A para la detección.

En un ejemplo específico, se sembraron células HeLa en una placa de cultivo celular de 96 pocillos (10×10^3 células/pocillo) y se incubaron durante toda la noche a 37 °C. Las células se incubaron con inhibidores de la Aurora durante 1 hora a 37 °C, se fijaron con 4% de paraformaldehído durante 10 minutos y después se permeabilizaron con 0.5% de TritonX-100 en PBS. Las células se incubaron con anticuerpos anti-pHisH3 de ratón (1:120, Cell Signaling Technologies) y marcador anti-mitótico de conejo (1:120, Millennium Pharmaceuticals Inc.) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de lavar con PBS las células se tiñeron con anti-IgG de conejo Alexa 488 (1:180, Molecular Probes) y anti-IgG de ratón Alexa 594 (1:180) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después el ADN se tiñó con solución de Hoechst (2 µg/ml). El porcentaje de células positivas a pHisH3 y anti-mitótico se cuantificó utilizando Discovery I y MetaMorph (Universal Imaging Corp.). La inhibición de Aurora B se determinó calculando la disminución de células positivas a pHisH3.

Ensayos de antiproliferación

Se sembraron células HCT-116 (1000) u otras células tumorales en 100 µL de medio de cultivo celular adecuado (McCoy's 5A para HCT-116, Invitrogen) complementado con 10% de suero fetal bovino (Invitrogen) en los pocillos de una placa de cultivo celular de 96 pocillos y se incubaron durante toda la noche a 37 °C. Se agregaron los inhibidores de la Aurora a los pocillos y las placas se incubaron durante 96 horas a 37 °C. Se agregó reactivo MTT o WST (10 µL, Roche) a cada pocillo y la placa se incubó durante 4 horas a 37 °C como describe el fabricante. Para MTT el colorante metabolizado se solubilizó durante toda la noche de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche). Se leyó la densidad óptica de cada pocillo a 595 nm (principal) y a 690 nm (referencia) para el MTT y a 450 nm para el WST usando un espectrofotómetro (Molecular Devices). Para el MTT los valores de densidad óptica de referencia se restaron de los valores a la longitud de onda principal. Se calculó el porcentaje de inhibición usando los valores de un control de DMSO fijado a 100%.

Ejemplo 24: Ensayos in vivo

Modelo de eficacia tumoral in vivo

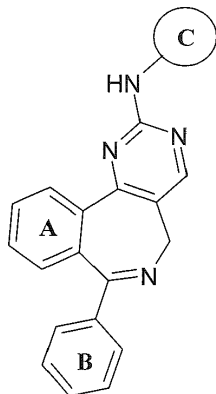
Se inyectaron asépticamente células HCT116 (1×10^6 células) u otras células tumorales en 100 µL de solución salina tamponada con fosfato en el espacio subcutáneo del flanco dorsal derecho de ratones atímicos CD-1 hembras (de 5-8 semanas de vida, Charles River) usando una aguja de calibre 23. Se midieron los tumores, 2 veces por semana, comenzando el día 7 después de la inoculación, usando un calibre vernier. Los volúmenes de los tumores se calcularon usando procedimientos estándar ($0.5 \times (\text{longitud} \times \text{ancho}^2)$). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de aproximadamente 200 mm³ a los ratones se les inyectaron por vía intravenosa en la vena de la cola los inhibidores de la Aurora (100 µL), en diversas dosis y siguiendo diferentes cronogramas. Todos los grupos de control recibieron solamente vehículo. Se midieron el tamaño del tumor y el peso corporal dos veces por semana y el estudio finalizó cuando los tumores de control alcanzaron aproximadamente 2000 mm³.

Si bien la invención precedente se describió con cierto detalle a efectos de claridad y comprensión, esas realizaciones particulares se deben considerar como ilustrativas y no como restrictivas. Un técnico con experiencia en el área comprenderá a partir de la lectura de esta divulgación que se pueden hacer diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del verdadero alcance de la invención, la cual será definida por las reivindicaciones adjuntas más bien que por las realizaciones específicas.

La bibliografía de patentes y científica a la que se hace referencia en este documento establece el conocimiento que está disponible a los expertos en el área. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el significado generalmente entendido por los técnicos con experiencia en el área a la que pertenece esta invención. Las patentes y solicitudes presentadas y las referencias que se citan en este documento se incorporan aquí por referencia como si se indicara que cada una específica e individualmente había sido incorporada aquí por referencia. En el caso de incongruencias prevalecerá la presente divulgación, incluidas las definiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IIa):



(IIa)

5 en las que:

el anillo A está sustituido con 0-2 R^b elegidos independientemente;

el anillo B está sustituido con 0-2 R^c elegidos independientemente;

cada R^b se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, R^{2b} , R^{7b} , $-T^1-R^{2b}$ y $-T^1-R^{7b}$,
 cada R^{2b} es independientemente -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-O-CO_2R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-P(O)(R^5)_2$ o $-P(O)(OR^5)_2$;

cada R^{7b} es independientemente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

cada R^c se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, R^{2c} , R^{7c} , $-T^1-R^{2c}$ y $-T^1-R^{7c}$,
 cada R^{2c} es independientemente -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-O-CO_2R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-P(O)(R^5)_2$ o $-P(O)(OR^5)_2$;

cada R^{7c} es independientemente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

T^1 es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida con R^3 o R^{3b} , en la que T^1 o una porción de ella forma opcionalmente parte de un anillo de 3 a 7 átomos;

el anillo C es un anillo arilo o heteroarilo sustituido con 0-2 R^d elegidos independientemente y 0-3 R^{2d} elegidos independientemente o grupos C_{1-6} alifáticos;

cada R^d se elige independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, R^{2d} , R^{7d} , $-T^2-R^{2d}$, $-T^2-R^{7d}$, $-V$, $-T^3-R^{2d}$ y $-V-T^3-R^{7d}$;

T^2 es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida con R^3 o R^{3b} , donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$ o $-SO_2N(R^4)-$, y donde T^2 o una porción de ella forma parte opcionalmente de un anillo de 3 a 7 átomos; T^3 es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida con R^3 o R^{3b} , donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$ o $-SO_2N(R^4)-$, y donde T^3 o una porción de ella forma parte opcionalmente de un anillo de 3 a 7 átomos;

V es $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N-$, $-C(OR^5)=N-$, $-N(R^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-P(O)(R^5)-$, $-P(O)(OR^5)-O-$, $-P(O)-O-$ o $-P(O)(NR^5)-N(R^5)-$;

R^{2d} es -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-O-CO_2R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-P(O)(R^5)_2$ o $-P(O)(OR^5)_2$; y

cada R^{7d} es independientemente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido.

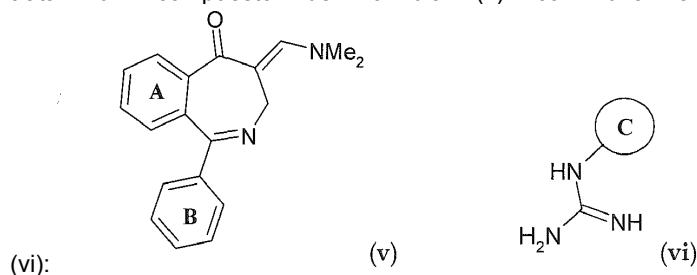
cada R^3 se elige independientemente del grupo que consiste en -halo, $-OH$, $-O(C_{1-3}$ alquilo), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-3}$ alquilo), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-3}$ alquilo), $-C(O)NH_2$ y $-C(O)NH(C_{1-3}$ alquilo);

cada R^{3b} es independientemente un C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 , o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos;

cada R^4 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo,

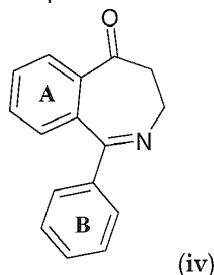
opcionalmente sustituido; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heteroarilo o heterociclilo de 5 a 8 átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S;
 cada R^5 es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
 cada R^6 es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido; y
 cada R^7 es independientemente un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido.
 dicho proceso comprende el paso (e) de:

tratar un compuesto de fórmula (v) con una aril o heteroarilguanidina de fórmula



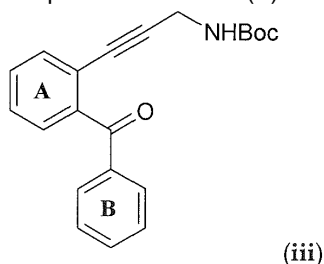
en la que los anillos A, B y C son los definidos antes, para obtener el compuesto de fórmula (IIa).

2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además el paso (d), antes del paso (e), de proporcionar un compuesto de fórmula (iv)



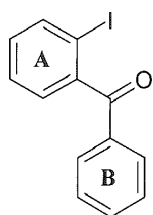
en la que los anillos A y B son los definidos en la reivindicación 1, y tratar el compuesto de fórmula (iv) con $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$ para preparar el compuesto de fórmula (v) para usar en el paso (e).

3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además el paso (c), antes del paso (d), de proporcionar un compuesto de fórmula (iii)



en la que los anillos A y B son los definidos en la reivindicación 1, tratar el compuesto de fórmula (iii) con un ácido fuerte, seguido de tratamiento en condiciones básicas para preparar el compuesto de fórmula (iv) para usar en el paso (d).

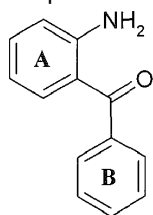
4. El proceso de la reivindicación 3, que comprende además el paso (b), antes del paso (c), de proporcionar un compuesto de fórmula (ii)



(ii)

en la que los anillos A y B son los definidos en la reivindicación 1, y acoplar el compuesto de fórmula (ii) con un reactivo de fórmula $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{NHBoc}$ para preparar el compuesto de fórmula (iii) para usar en el paso (c).

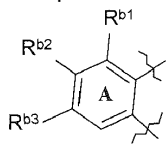
- 5 5. El proceso de la reivindicación 4, que comprende además el paso (a), antes del paso (b), de proporcionar un compuesto de fórmula (i)



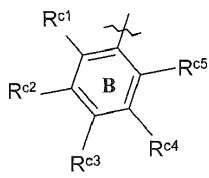
(i)

en el que los anillos A y B son los definidos en la reivindicación 1, y someter el compuesto de fórmula (i) a diazotación de la amina y desplazamiento del yoduro para preparar el compuesto de fórmula (ii) para usar en el paso (b).

6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el anillo A tiene la estructura:



el anillo B tiene la estructura:

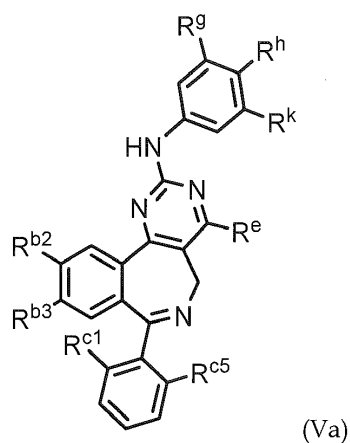


y $\text{R}^{\text{b}1}$ - $\text{R}^{\text{b}3}$ y $\text{R}^{\text{c}1}$ - $\text{R}^{\text{c}5}$ son los definidos en cualquiera de los a a am indicados a continuación:

	Sustituyente							
	$\text{R}^{\text{b}1}$	$\text{R}^{\text{b}2}$	$\text{R}^{\text{b}3}$	$\text{R}^{\text{c}1}$	$\text{R}^{\text{c}2}$	$\text{R}^{\text{c}3}$	$\text{R}^{\text{c}4}$	$\text{R}^{\text{c}5}$
a	H	H	H	H	H	H	H	H
b	Me	H	H	F	H	H	H	H
c	H	F	H	F	H	H	H	H
d	H	Cl	H	F	H	H	H	H
e	H	Br	H	F	H	H	H	H
f	H	CF_3	H	F	H	H	H	H
g	H	Me	H	F	H	H	H	H
h	H	OMe	H	F	H	H	H	H
i	H	CO_2Me	H	F	H	H	H	H
j	H	H	F	F	H	H	H	H
k	H	H	Cl	F	H	H	H	H

	Sustituyente							
	R ^{b1}	R ^{b2}	R ^{b3}	R ^{c1}	R ^{c2}	R ^{c3}	R ^{c4}	R ^{c5}
l	H	H	Cl	Cl	H	H	H	H
m	H	H	Cl	Me	H	H	H	H
n	H	H	Cl	OMe	H	H	H	H
o	H	H	Cl	CF ₃	H	H	H	H
p	H	H	Cl	CO ₂ Me	H	H	H	H
q	H	H	Cl	CH ₂ N(Me) ₂	H	H	H	H
r	H	H	Cl	H	F	H	H	H
s	H	H	Cl	H	OMe	H	H	H
t	H	H	Cl	H	H	F	H	H
u	H	H	Cl	H	H	OMe	H	H
v	H	H	Cl	F	F	H	H	H
w	H	H	Cl	F	H	F	H	H
x	H	H	Cl	OMe	H	OMe	H	H
y	H	H	Cl	F	H	H	F	H
z	H	H	Cl	OMe	H	H	OMe	H
aa	H	H	Cl	F	H	H	H	F
ab	H	H	Cl	F	H	H	H	Cl
ac	H	H	Cl	F	H	H	H	OMe
ad	H	Cl	Cl	F	H	H	H	H
ae	H	H	H	F	H	H	H	H
af	H	H	Me	F	H	H	H	H
ag	H	H	iPr	F	H	H	H	H
ah	H	H	OMe	F	H	H	H	H
ai	H	H	CO ₂ Me	F	H	H	H	H
aj	H	H	CH ₃	F	H	H	H	F
ak	H	H	CO ₂ Me	F	H	H	H	F
al	H	H	Cl	(piridilo)	H	H	H	H
am	H	H	Cl	(piridilo)	H	H	H	F

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula (IIa) tiene la estructura:



en la que:

R^e es hidrógeno;

cada uno de R^{b2} y R^{b3} se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático;

cada uno de R^{c1} y R^{c5} se elige independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -halo, C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático y $-OR^5$, donde R^5 es hidrógeno o C_{1-3} alifático;

R^g se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alifático y R^{2d} ; y

cada uno de R^h y R^k es independientemente hidrógeno o R^d .

8. El proceso de la reivindicación 7, en el que:

R^g es hidrógeno, y al menos uno de R^h y R^k se elige del grupo que consiste en $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)N(R^4)_2$,

$-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ o $-NR^4C(O)R^5$.