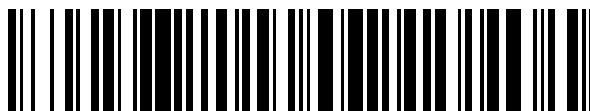


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 803**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2007 E 07861484 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2222647**

54 Título: **Fusión de derivados bicíclicos 2,4-diaminopirimidina como utilizar inhibidores ALK y c-Met**

30 Prioridad:

23.10.2006 US 853562 P

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

08.01.2016

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)
41 MOORES ROAD P.O. BOX 4011
FRAZER, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**AHMED, GULZAR;
BOHNSTEDT, ADOLPH;
BRESLIN, HENRY JOSEPH;
BURKE, JASON;
CURRY, MATTHEW A.;
DIEBOLD, JAMES L.;
DORSEY, BRUCE;
DUGAN, BENJAMIN J.;
FENG, DAMING;
GINGRICH, DIANE E.;
GUO, TAO;
HO, KOC-KAN;
LEARN, KEITH S.;
LISKO, JOSEPH G.;
LIU, RONG-QIANG;
MESAROS, EUGEN F.;
MILKIEWICZ, KAREN;
OTT, GREGORY R.;
PARRISH, JONATHAN;
THEROFF, JAY P.;
THIEU, THO V.;
TRIPATHY, RABINDRANATH;
UNDERINER, THEODORE L.;
WAGNER, JASON C.;**

ES 2 555 803 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 803**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2007** **E 07861484 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015** **EP 2222647**

72 Inventor/es:

WEINBERG, LINDA;
WELLS, GREGORY J.;
YOU, MING y
ZIFICSAK, CRAIG A.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

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

ES 2 555 803 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).

Fusión de derivados bicíclicos 2,4-diaminopirimidina como utilizar inhibidores ALK y c-Met**Descripción****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La quinasa de linfoma anaplásico (ALK) es un receptor celular de tirosina quinasa con segmento transmembranal que pertenece a la subfamilia del receptor de la insulina. La expresión más abundante de ALK se produce en el cerebro neonatal, lo que sugiere un posible papel de ALK en el desarrollo del cerebro (Duyster, J. *et al.*, *Oncogene*, 2001, 20, 5623-5637).

ALK se implica también en la progresión de ciertos tumores. Por ejemplo, aproximadamente el sesenta por ciento de los linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL) se asocian con una mutación cromosómica que genera una proteína de fusión que consiste en nucleofosmina (NPM) y el dominio intracelular de ALK. (Armitage, J. O. *et al.*, *Cancer: Principle and Practice of Oncology*, 6ª edición, 2001, 2256-2316; Kutok J.L. & Aster J.C., *J. Clin Oncol*, 2002, 20, 3691-3702). Esta proteína mutante, NPM-ALK, posee un dominio de tirosina quinasa constitutivamente activo que es responsable de su propiedad oncogénica a través de la activación de los efectores corriente abajo. (Falini, B. *et al.*, *Blood*, 1999, 94, 3509-3515; Morris, S.W. *et al.*, *Brit. J. Haematol.*, 2001, 113, 275-295; Duyster *et al.*; Kutok & Aster). Además, se ha identificado la transformación del gen de fusión EML4-ALK en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (Soda, M., *et al.*, *Nature*, 2007, 448, 561-566) y representa otro en un listado de proteínas de fusión ALK que son dianas prometedoras para la terapia inhibidora de ALK. Los datos experimentales han demostrado que la expresión anormal de ALK constitutivamente activa se implica directamente en la patogénesis de ALCL y que la inhibición de ALK puede afectar notablemente al crecimiento del linfoma de células ALK+ (Kuefer, Mu *et al.*, *Blood*, 1997, 90, 2901-2910; Bai, R.Y. *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 1998, 18, 6951-6961; Bai, R.Y. *et al.*, *Blood*, 2000, 96, 4319-4327; Ergin, M. *et al.*, *Exp. Hematol.*, 2001, 29, 1082-1,090; Slupianek, A. *et al.*, *Cancer Res.*, 2001, 61, 2194-2199; Turturro, F. *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2002, 8, 240-245). Se ha demostrado también que ALK quimérica se activa constitutivamente en aproximadamente el 60 % de los tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT), un sarcoma de crecimiento lento que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. (Lawrence, B. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 377-384; Duyster *et al.*).

Además, ALK y su ligando putativo, pleiotrofina, se sobreexpresan en glioblastomas humanos (Stoica, G. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 16772-16779). En estudios con ratones, la depleción de ALK redujo el crecimiento del tumor de glioblastoma y prolongó la supervivencia en animales (Powers, C. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 14153-14158; Mentlein, R. *et al.*, *J. Neurochem.*, 2002, 83, 747-753).

Cabe esperar que un inhibidor de ALK permita tratamientos duraderos cuando se combine con quimioterapia actual de ALCL, IMT, trastornos proliferativos, glioblastoma y otros posibles tumores sólidos, o como un agente terapéutico único, se podría utilizar en un papel de mantenimiento para prevenir la recurrencia del cáncer en estos pacientes. Se ha informado sobre varios inhibidores de ALK, tales como indazolisquinolinas (documento WO 2005/009389), tiazol amidas y oxazol amidas (documento WO 2005/097765), pirrolpirimidinas (documento WO 2005080393), y pirimidinodiaminas (documento WO 2005/016894).

c-Met es un miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento de tirosina quinasa. La expresión de c-Met se produce en las células endoteliales, epiteliales, y mesenquimales. La unión a c-Met del ligando endógeno, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), favorece la migración, la proliferación y la invasión celular.

c-Met se implica en la progresión de ciertos tumores. Se ha demostrado la sobreexpresión de c-Met en numerosos tipos de tumores incluyendo colon, mama, renal, pulmonar, hemangiomas, leucemia mieloide de células escamosas, melanomas, glioblastomas, y astrocitomas. (Maulik *et al.*, *Citokine & Growth Factor Reviews*, 2002, 13, 41-59; Funakoshi *et al.*, *Clinica Chimica Acta*, 2003, 1-23; Longati *et al.*, *Curr. Drug Targets*, 2001, 2, 41-55). La activación de los receptores c-Met en células tumorales aumenta la proliferación, la invasión/metástasis de células tumorales, la resistencia a la apoptosis y las terapias citotóxicas.

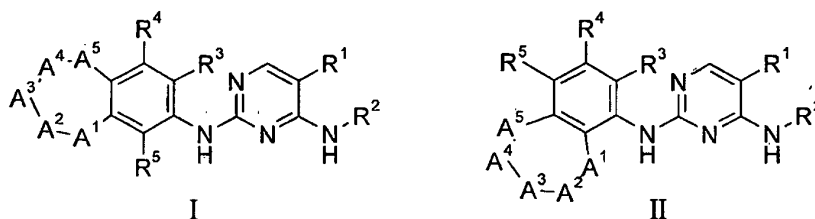
Cabe esperar que un inhibidor c-Met tiene efectos antitumorales potentes en muchos tipos de cáncer y trastornos proliferativos a través de múltiples mecanismos complementarios, incluyendo sensibilidad aumentada en las terapias citotóxicas habituales. Se ha informado sobre diversos inhibidores c-Met, tales como los compuestos aminoheteroarilo (documentos WO 2004/076412; WO 2005/082411; US 2005/0009840), heterociclos bicíclicos 5-6 (documento WO 2005/028475), heterociclos monocíclicos (documento US 2005/0245530), heterociclos bicíclicos (documento US 2005/0239820), compuestos de triazolotriazina (documentos WO 2005/010005; US 2005/0075340), triarilimidazoles (documento US 2005/0085473), hidrazidas de indolinona (documento WO 2005/005378), compuestos tetracíclicos (documento WO 2005/004808), derivados de imidazol (documento WO 2005/040154), quinolinas y quinazolinas (documento WO 2005/030140), y quinolinoxinaftalenos (documento WO 2005/070891). (Véanse también, Sattler, M., *et al.*, *Cancer Res.*, 2003, 63, 5462-5469; Christensen, J.G., *et al.*, *Cancer Res.*, 2003, 63, 7345-7.355).

El documento WO 03/032997 se refiere a pirimidinas trisustituidas para tratar enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.

[0009] Existe una necesidad de inhibidores ALK y c-Met para su uso como agentes farmacéuticos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o II



o su forma de sal farmacéuticamente aceptable, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , y A^5 , son tal y como se definen en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I y II tienen actividad inhibitoria de ALK y/o c-Met, y se pueden utilizar para tratar trastornos o afecciones mediados por c-Met o ALK.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende por lo tanto al menos un compuesto de la presente invención junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para tratar un sujeto que padece un trastorno o afección mediado por ALK o c-Met que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de la presente invención.

La presente invención proporciona además un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

I. Definiciones

Tal y como se utiliza en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a ellos a menos que se especifique lo contrario.

“Alquilo” o “grupo alquilo” incluye tanto grupos de hidrocarbano alifáticos de cadena lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etc. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena ramificada incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, etc. Los grupos alquilo contienen típicamente 1-10 átomos de carbono, tales como 1-6 átomos de carbono.

El término “ C_{x-y} ” indica el número de átomos de carbono en un grupo. Por ejemplo, “alquilo C_{1-6} ” es un grupo alquilo que tiene de uno (1) a seis (6) átomos de carbono. En algunos casos, $x = 0$, es decir, “ C_{0-y} ”. El término “ C_{0-y} ” indica que el grupo puede estar ausente o presente, y si está presente, define el número de átomos de carbono en el grupo. Por ejemplo, “alquilo C_{0-6} ” indica que un grupo alquilo puede estar ausente ($x = 0$) o presente ($x = 1-6$), y si está presente contiene de uno (1) a seis (6) átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo $C_{0-6}-C(=O)$ -alquilo C_{0-6} ” incluye $-C(=O)-$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$, y alquilo $C_{1-6}-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} . Los ejemplos de alquilo $C_{0-6}-C(=O)$ -alquilo C_{0-6} incluyen, pero no se limitan a, $-C(=O)-$, $-CH_2CH_2-C(=O)-$, y $CH(CH_3)CH_2CH_2-C(=O)-CH_2-$.

El término “alquilo-(R) $_x$ ”, en el que “x se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6” se refiere a un grupo alquilo que se sustituye en cualquier posición(es) por 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes “R”, iguales o diferentes. Por ejemplo, en el grupo $CH_2CF_2CH_3$, $R = F$ y $x = 2$. En el grupo $-CH_2CH(OH)CF_3$, $R = F$, $-OH$ y $x = 4$. En el grupo $CH_2CH_2CH_3$, $x = 0$.

“Alquenilo” o “grupo alquenilo” incluye grupos alquilo insaturados de cadena lineal y ramificada que tienen dos (2) o más átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 3-buten-1-

ilo, 2-etenilbutilo, y 3-hexen-1-ilo.

5 “Alquinilo” o “grupo alquinilo” incluye grupos alquilo insaturados de cadena lineal y ramificada que tienen dos (2) o más átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo, y 3-pentin-1-ilo.

10 “Haloalquilo” o “grupo haloalquilo” se refiere a grupos alquilo en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno. Haloalquilo incluye tanto grupos alquilo saturados como grupos alquenoilo y alquinilo insaturados, tales como por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -Cl=CH₂, -OC≡CF₃, -CHFCH₂CH₃ y -CHFCH₂CF₃.

“Halógeno” incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

15 “Pseudohalógeno” se refiere a -OCN, -SCN, -CF₃, y -CN.

20 “Cicloalquilo” o “grupo cicloalquilo” incluye anillos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, bicíclicos puenteados y tricíclicos puenteados, que pueden estar saturados o insaturados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbornilo, norbornenilo, biciclo[2.2.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[3.3.2]decano.

25 Preferentemente, el grupo cicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo. Más preferentemente, el grupo cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, tales como 3 átomos en el anillo, 5 átomos en el anillo, 6 átomos en el anillo, o 7 átomos en el anillo.

30 Un grupo cicloalquilo también puede incluir sistemas de anillo sustituidos en carbonos de anillo con uno o más grupos funcionales -OH (que pueden tautomerizarse adicionalmente para dar un anillo de grupo C=O).

35 “Heterocicloalquilo” o “grupo heterocicloalquilo” incluye anillos no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos de 3-15 miembros, que pueden estar saturados o insaturados, y que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidilo, homopiperazinilo, tiomorfolinilo-5-óxido, tiomorfolinilo-S, S-dioxido, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homotiomorfolinil-S, S-dioxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo-5-óxido, tetrahidrotienilo-S, S-dioxido, homotiomorfolinil-5-óxido, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano, 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonano y 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonano.

45 Preferentemente, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo. Más preferentemente, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos en el anillo. Más preferentemente, el grupo heterocicloalquilo contiene de 5 a 7 átomos en el anillo, tales como 5 átomos en el anillo, 6 átomos en el anillo, o 7 átomos en el anillo.

50 A menos que se especifique lo contrario, los grupos heterocicloalquilo precedentes pueden unirse a C o a N, cuando sea posible y dan lugar a la creación de una estructura estable. Por ejemplo, piperidinil puede ser piperidin-1-il (unido a N) o piperidin-4-il (unido a C).

55 Un grupo heterocicloalquilo puede incluir también sistemas de anillo sustituidos en carbonos de anillo con uno o más grupos funcionales -OH (que pueden tautomerizarse adicionalmente para dar un anillo de grupo C=O) y/o sustituidos en un átomo de azufre del anillo por uno (1) o dos (2) átomos de oxígeno para dar grupos S=O o SO₂, respectivamente.

“Ariilo” o “grupo ariilo” incluye fenilo y sistemas de anillos de hidrocarburos bicíclicos o tricíclicos de 7-15 miembros en los que al menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil, y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenil.

60 Preferentemente, el grupo ariilo contiene 6 (es decir, fenilo) o 9 a 15 átomos en el anillo. Más preferentemente, el grupo ariilo contiene 6 (es decir, fenilo), 9 o 10 átomos en el anillo.

65 Un grupo ariilo también puede incluir sistemas de anillo sustituidos en carbonos de anillo con uno o más grupos funcionales -OH (que pueden tautomerizarse adicionalmente para dar un anillo de grupo C=O).

5 “Heteroarilo” o “grupo heteroarilo” incluye (a) anillos aromáticos monocíclicos de 5 y 6 miembros, que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y (b) anillos bicíclicos y tricíclicos de 7-15 miembros, que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y en los que al menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 1,2-dihydroquinolinilo, 3,4-dihydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, cromanilo, furanilo, 2-furanilo, 3-furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, 2-, 3-, o 4-piridinilo, pirimidinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, 2- o 3-pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, triazolilo, piridin-2-il, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo, 10 pirazin-2-ilo, naftiridinilo, pteridinilo, ftalazinilo, purinilo, aloxazinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, 2H-1-benzopirano, benzotiadiazina, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, cinolinilo, furopiridinilo, indolinilo, indolizino, indolilo, o 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 3H-indolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, 10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2 (7), 3,5-trienilo, 12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7), 3,5-trienilo, 12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2 (7), 3,5-trienilo, 10-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideca-2(7), 3,5-trienilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinilo, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-onilo, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b] azepin-2-onilo, 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-onilo, 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e] [1,4]diazepin-5-onilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzocicloheptenilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinilo, 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,3]diazepin-3-onil, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] dioxepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-onilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzocicloheptenilo, 5,5-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzocicloheptenilo, y 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepinilo.

Preferentemente, el grupo heteroarilo contiene 5, 6, o 8-15 átomos en el anillo. Más preferentemente, el grupo heteroarilo contiene 5 a 10 átomos en el anillo, tales como 5, 6, 9, o 10 átomos en el anillo.

25 Un grupo heteroarilo puede incluir también sistemas de anillo sustituidos en carbonos de anillo con uno o más grupos funcionales -OH o C=O y/o sustituidos en un átomo de azufre del anillo por uno (1) o dos (2) átomos de oxígeno para dar grupos S=O o SO₂, respectivamente.

30 “Químicamente estable” o “estable” se refiere a un compuesto que es suficientemente resistente para aislarse en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y a continuación incorporarse en una composición farmacéutica. La presente invención se dirige únicamente a compuestos estables.

35 “Composición farmacéutica” se refiere a una composición adecuada para la administración en su uso médico o veterinario.

40 Cuando los listados de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a los requisitos de valencia, estabilidad química, u otras razones, no se pueden utilizar para sustituir un grupo particular, se pretende que el listado se lea en el contexto para incluir los miembros del listado que son adecuados para sustituir el grupo particular. Por ejemplo, cuando R² se sustituye por un grupo de fórmula alquilo C₁₋₆-(R²⁵)_x, y el grupo alquilo C₁₋₆ es metilo, entonces la variable “x” no puede ser 4, 5, o 6.

45 “Derivado funcionalizado” se refiere a un compuesto que contiene al menos un grupo funcional adicional en comparación con un compuesto de referencia. Un ejemplo de un derivado funcionalizado del benceno es bromobenceno. Un ejemplo de un derivado funcionalizado de bromobenceno es 2-bromofenol. Los grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, grupos funcionales halógeno, nitro, hidroxilo, alcoxi, arilo, cetona, éster, amida, amino, alquilamino, alquilo, doble enlace, triple enlace, alcoxi-alquilo, amino-alquilo, haloalquilo, alqueno, alqueno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, pseudohalógeno, alquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminocarbonilamino, y alquilaminocarbonilamino, sus derivados y otros grupos funcionales en los que un heteroátomo se deriva con un grupo protector extraíble.

50 “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a materiales fisiológicamente tolerables, que típicamente no producen una reacción adversa alérgica u otras, tales como molestias gástricas, mareos y similares, cuando se administran a un mamífero.

55 “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, suficiente para inhibir, detener, o causar una mejora en un trastorno o afección que se está tratando en un sujeto particular o población de sujetos. Por ejemplo en un humano u otro mamífero, se puede determinar experimentalmente una cantidad terapéuticamente eficaz en un laboratorio o ámbito clínico, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Dirección de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, o agencia extranjera equivalente, para la enfermedad y sujeto particulares a tratar.

60 Debe tenerse en cuenta que la determinación de formas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración apropiadas se encuentra dentro del nivel de experiencia ordinaria en las técnicas farmacéutica y médica, y se describe a continuación.

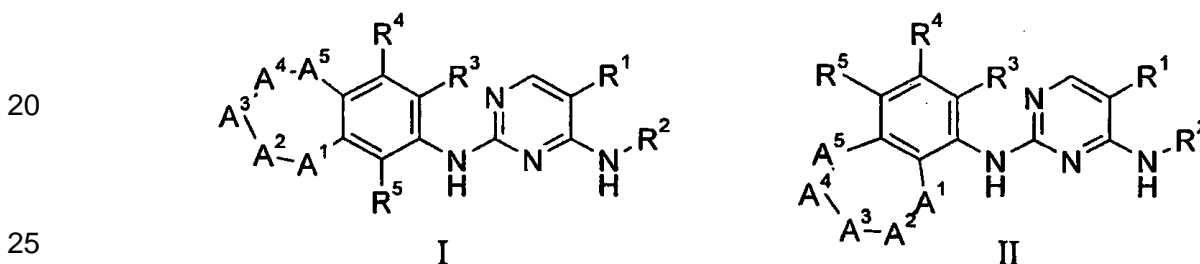
“Sujeto” se refiere a un miembro de la clase *Mammalia*. Los ejemplos de mamíferos incluyen, sin limitación, seres humanos, primates, chimpancés, roedores, ratones, ratas, conejos, caballos, ganado, perros, gatos, ovejas y vacas.

5 “Tratamiento” se refiere a la disminución o alivio agudo o profiláctico de al menos un síntoma o característica asociados o causados por un trastorno que se está tratando. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir la disminución de varios síntomas de un trastorno o la completa erradicación de un trastorno.

10 “Administración” se refiere al método para poner en contacto un compuesto con un sujeto. Los modos de “administración” incluyen, pero no se limitan a, los métodos que implican poner en contacto el compuesto por vía intravenosa, intraperitoneal, intranasal, transdérmica, tópica, a través de la implantación, por vía subcutánea, parenteral, intramuscular, oral, sistémica, y mediante la adsorción.

II. Compuestos

15 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o II



30 o su forma de sal farmacéuticamente aceptable, en la que

R^1 es cloro;

35 R^2 es un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-15} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, y heteroarilo de 5-15 miembros,

40 en la que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $=O$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}R^{21}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{25})_x$, arilo $C_{6-15}-(R^{25})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros $-(R^{25})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{25})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros $-(R^{25})_x$, pseudohalógeno, $-S(=O)_nR^{20}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $NHOH$, $-OC(=O)R^{20}$, $OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{20}S(=O)_2R^{21}$, $NR^{20}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, y $-SCF_3$;

45 R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-NO_2$, $-OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{35})_x$, arilo $C_{6-15}-(R^{35})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros $-(R^{35})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{35})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros $-(R^{35})_x$, pseudohalógeno, $-S(=O)_nR^{30}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $NHOH$, $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $NR^{30}C(=O)R^{31}$, $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{30}S(=O)_2R^{31}$, $-NR^{30}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{30}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, y $-SCF_3$;

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , y A^5 son independientemente cada uno $-CZ^1Z^2-$, $-(CZ^1Z^2)_2-$, $-C(=O)-$, $-NZ^3-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, o $-O-$, con la condición a lo sumo de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , y A^5 es $-(CZ^1Z^2)_2-$, en el que:

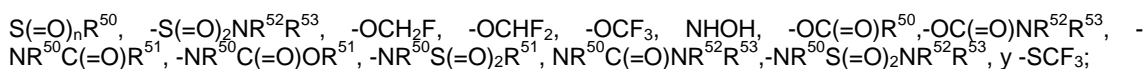
50 (a) cuando cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se encuentra en átomos adyacentes, puede formar un enlace entre los átomos,

(b) cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-NO_2$, $-OR^{40}$, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{45})_x$, arilo $C_{6-15}-(R^{45})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros $-(R^{45})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros $-(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}-(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}-(R^{45})_x$, pseudohalógeno, $-S(=O)_nR^{40}$, $-S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $NHOH$, $-OC(=O)R^{40}$, $-OC(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, $-NR^{40}S(=O)_2R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, y $-SCF_3$, y

55 (c) dos cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}-$, en el que A^6 , A^7 , A^8 , A^9 , y A^{10} se seleccionan independientemente entre, $-CZ^4Z^5-$, $-C(=O)-$, NZ^6- , $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, o $-O-$, en el que:

60 (i) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 se localizan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y

65 (ii) cualquier Z^4 , Z^5 , y Z^6 puede seleccionarse independientemente entre H, halógeno, NO_2 , $-OR^{50}$, $-C(=O)R^{50}$, $-C(=O)OR^{50}$, $-C(=O)NR^{52}R^{53}$, $-NR^{50}R^{51}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{55})_x$, arilo $C_{6-15}-(R^{55})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros $-(R^{55})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{55})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros $-(R^{55})_x$, pseudohalógeno, -



5 R^{25} , R^{35} , R^{45} , y R^{55} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OR^{60}$, $=O$, $-C(=O)R^{60}$, $-C(=O)OR^{60}$, $-C(=O)NR^{62}R^{63}$, $-NR^{60}R^{61}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-O$ alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, $-S(=O)_nR^{60}$, $-S(=O)_2NR^{62}R^{63}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $NHOH$, $-OC(=O)R^{60}$, $-OC(=O)NR^{62}R^{63}$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-NR^{60}C(=O)R^{61}$, $-NR^{60}C(=O)OR^{61}$, $NR^{60}S(=O)_2R^{61}$, $NR^{60}C(=O)NR^{62}R^{63}$, $-NR^{60}S(=O)_2NR^{62}R^{63}$, y $-SCF_3$, en los que dichos grupos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros $-(R^{79})_x$, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, $-N(R^{76})_2$, $-C(=O)OR^{76}$, $-C(=O)N(R^{76})_2$, $=O$, y $-OR^{76}$.

10 R^{10} , R^{11} , R^{20} , R^{21} , R^{30} , R^{31} , R^{40} , R^{41} , R^{50} , R^{51} , R^{60} , y R^{61} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, ciano, fenil, heteroarilo de 5-10 miembros $-(R^{79})_x$, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, $-N(R^{76})_2$, $-C(=O)OR^{76}$, $-C(=O)N(R^{76})_2$, $=O$, y $-OR^{76}$.

15 R^{12} , R^{13} , R^{22} , R^{23} , R^{32} , R^{33} , R^{42} , R^{43} , R^{52} , R^{53} , R^{62} , y R^{63} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-10 miembros $-(R^{87})_x$, $-N(R^{86})_2$, ciano, alquilo C_{2-6} , $=O$, y $-OR^{86}$;

20 o R^{12} y R^{13} , R^{22} y R^{23} , R^{32} y R^{33} , R^{42} y R^{43} , R^{52} y R^{53} , o R^{62} y R^{63} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno, y $-OH$;

25 R^{76} y R^{86} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} $-(R^{78})_x$, y $-C(=O)$ - alquilo C_{1-6} ;

30 R^{78} en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre $=O$ y fenilo; R^{79} en cada ocurrencia es $=O$;

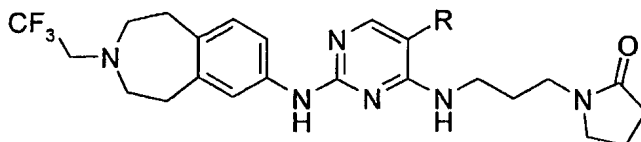
35 R^{87} en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} ;

n en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, y 2; y

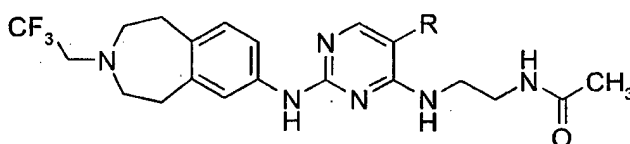
x en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6;

con la condición de que el compuesto no sea:

(a)



en el que $R = Cl$; o
(b)



en el que R = Cl.

5 En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula II o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, R¹ es cloro.

10 En otra realización, R¹⁰ y R¹¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH. En otra realización, R¹⁰ y R¹¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R¹⁰ y R¹¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R¹⁰ y R¹¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R¹⁰ y R¹¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R¹⁰ y R¹¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otras realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

25 En otra realización, R¹² y R¹³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, y -OH; o R¹² y R¹³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno, y -OH. En otra realización, R¹² y R¹³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R¹² y R¹³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 5-15 miembros puede sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R¹² y R¹³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por OH; o R¹² y R¹³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 5-15 miembros puede sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R¹² y R¹³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros; o R¹² y R¹³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros. En otra realización, R¹² y R¹³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R¹² y R¹³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH. En otra realización, R¹² y R¹³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

55 En otra realización, R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heteroarilo de 5-11 miembros, en el que el grupo R² se sustituye opcionalmente. En otra realización, R² es un grupo seleccionado entre arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heteroarilo de 5-11 miembros, en el que el grupo R² se sustituye opcionalmente. En otra realización, R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el grupo R² se sustituye opcionalmente. En otra realización, R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en el que el grupo R² se sustituye opcionalmente. En otra realización, R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, y heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en el que el grupo R² se sustituye opcionalmente. En otra realización, R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 7 miembros, y heteroarilo de 5-11 miembros, en el que el grupo R² se sustituye opcionalmente. En otra realización, R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, arilo C₉, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 7 miembros, y

heteroarilo de 5-11 miembros, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{5-7} , y heterocicloalquilo de 7 miembros, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 7 miembros, y heteroarilo de 5-11 miembros, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre fenilo, arilo C_9 , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 7 miembros, y heteroarilo de 5-11 miembros, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{5-7} , y heterocicloalquilo de 7 miembros, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, propinilo, fenilo, indanilo, [2.2.1]-bicycloheptenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, [2.2.1]-bicycloheptanilo, tetrahydroazepinonilo, 2,3,4,5-tetrahydrobenzazepinilo, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 2,3,4,5-tetrahydrobenzodiazepinilo, 1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepina-5-onilo, 1,2,3,4-tetrahydrobenzodiazepin-5-onilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocicloheptenilo, isoxindolilo, pirazolilo, benzimidazolilo, 2-hidroxi-3-piridinilo, piridinilo, tienilo, benzodioxolilo, indazolilo, e isoxazolilo, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, propinilo, fenilo, indanilo, [2.2.1]-bicycloheptenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, [2.2.1]-bicycloheptanilo, y tetrahydroazepinonilo, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre propinilo, fenilo, indanilo, [2.2.1]-bicycloheptenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, [2.2.1]-bicycloheptanilo, tetrahydroazepinonilo, 2,3,4,5-tetrahydro-3-benzazepinilo, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepina-5-onil, 6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocicloheptenilo, isoxindolilo, pirazolilo, benzimidazolilo, 2-hidroxi-3-piridinilo, piridinilo, tienilo, benzodioxolilo, indazolilo, e isoxazolilo, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre fenilo, indanilo, [2.2.1]-bicycloheptenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, [2.2.1]-bicycloheptanilo, y tetrahydroazepinonilo, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente. En otra realización, R^2 es un grupo seleccionado entre fenilo, [2.2.1]-bicycloheptenilo, y ciclohexilo, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente.

En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}R^{21}$, alquilo C_{1-6} $(R^{25})_x$ arilo C_{6-15} $(R^{25})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros $(R^{25})_x$, cicloalquilo C_{3-10} $(R^{25})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros $(R^{25})_x$, pseudohalógeno, $-S(=O)_n R^{20}$, $-S(=O)_2 NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NHOH$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{20}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, y $-SCF_3$. En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, NO_2 , $-OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6} -OH) R^{20} , $-NR^{20}R^{21}$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - OR^{20} , alquilo C_{1-6} - $NR^{22}R^{23}$, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- OR^{20} , pseudohalógeno, $-S(=O)_n R^{20}$, $-S(=O)_2 NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NHOH$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{20}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SCF_3$, y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} alquilo O- C_{1-6} . En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6} -OH) R^{20} , $-NR^{20}R^{21}$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - OR^{20} , alquilo C_{1-6} - $NR^{22}R^{23}$, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- OR^{20} , pseudohalógeno, $-S(=O)_n R^{20}$, $-S(=O)_2 NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NHOH$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{20}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SCF_3$, y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} . En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6} -OH) R^{20} , $-NR^{20}R^{21}$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - OR^{20} , alquilo C_{1-6} - $NR^{22}R^{23}$, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, $-S(=O)_n R^{20}$, $-S(=O)_2 NR^{22}R^{23}$, $-OCF_3$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{20}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SCF_3$, y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} alquilo-O- C_{1-6} . En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $=O$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}R^{21}$, alquilo C_{1-6} - $(R^{25})_x$, fenil- $(R^{25})_x$, heteroarilo de 5-10 miembros $(R^{25})_x$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros $(R^{25})_x$, pseudohalógeno, $-S(=O)_2 R^{20}$, $-S(=O)_2 NR^{22}R^{23}$, $-OCF_3$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-NR^{20}S(=O)_2 R^{21}$, y $-NR^{20}C(=O)NR^{22}R^{23}$. En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6} -OH) R^{20} , $-NR^{20}R^{21}$, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, $-S(=O)_2 NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-NR^{20}S(=O)_2 R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SCF_3$, y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} alquilo-O- C_{1-6} . En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $=O$, $C(=O)$ - alquilo C_{1-6} , $C(=O)O$ - alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , $C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NH_2$, alquilo NHC_{1-6} , alquilo $N(C_{1-6})_2$, $-N$ (alquilo C_{1-6}) alquilo C_{1-6} - $C=N$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - R^{25} , fenilo, fenilo- $C\equiv N$, heteroarilo de 5-11 miembros $(R^{25})_x$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros $(R^{25})_x$, $-C\equiv N$, $-S(=O)_2 R^{20}$, alquilo $S(=O)_2 NHC_{1-6}$, alquilo $S(=O)_2 N(C_{1-6})_2$, alquilino $S(=O)_2 N(C_{2-6})$ alquilo C_{1-6} , $-OCF_3$, alquilo $NHC(=O)C_{1-6}$, haloalquilo $NHC(=O)C_{1-6}$, $-NR^{20}S(=O)_2 R^{21}$, y alquilo $NHC(=O)N(C_{1-6})_2$. En otra realización, el grupo R^2 se encuentra sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $C(=O)N$ (alquilo C_{1-6} -OH) R^{20} , $-NR^{20}R^{21}$, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-10 miembros, $-S(=O)_2 NR^{22}R^{23}$, $-NHC(=O)R^{21}$, $-NHS(=O)_2 R^{21}$, $-NHC(=O)NR^{22}R^{23}$, y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} alquilo-O- C_{1-6} , y en

el que R^{20} , R^{21} , R^{22} , y R^{23} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , alquilino C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-6} . En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OH$, $-O$ - alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} - R^{20a} , $-O$ -alquilo C_{1-6} - $(OH)_2$, $-O$ -alqueno C_{2-6} , $-O$ -alquilino C_{2-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros- O , $=O$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)O$ - alquilo C_{1-6} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} - O -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NH$ -alquilino C_{2-6} , $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-6} - R^{20b} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-N$ (alquilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} - $C\equiv N$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - $C(=O)NH_2$, alquilo C_{1-6} - $C\equiv N$, alquilo C_{1-6} - $NR^{20c}R^{20d}$, fenilo, fenil- $C\equiv N$, heteroarilo de 5-9 miembros- $(R^{25a})_x$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros- $(R^{25b})_y$, $-C\equiv N$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ (heterocicloalquilo de 5-6 miembros), $-S(=O)_2$ (heterocicloalquilo 5-6 miembros- R^{20e}), $-S(=O)_2NH$ -alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-S(=O)_2N$ (alquilino C_{2-6})-alquilo C_{1-6} , $-OCF_3$, $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NHC(=O)haloalquilo$ C_{1-6} , $-NR^{20f}S(=O)_2R^{20g}$, y $-NHC(=O)N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, en el que R^{20a} se selecciona entre $-C\equiv N$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-OH$, alquilo OC_{1-6} , fenilo OCH_2 , $-C(=O)NH_2$, $-NH$, y $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-6} , R^{20b} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, $-C\equiv N$, $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-6} , R^{20c} y R^{20d} seleccionados cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - OH , y $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , x es 0, 1 o 2, cada R^{25a} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - O -alquilo C_{1-6} , $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-OH$, y alquilo OC_{1-6} , y es 0 o 1, R^{25b} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , $-C(=O)OH$, y heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido por alquilo C_{1-6} , R^{20e} se selecciona entre $-OH$, alquilo C_{1-6} , y alquilo $N(C_{1-6})_2$, R^{20f} se selecciona entre, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y ciclopropilo. En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre, halógeno, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-C(=O)NH$ (alquilo C_{1-6} - OH), $-C(=O)NH$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-NH_2$, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 6 miembros, $-S(=O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}), $-S(=O)_2N$ (alquilino C_{2-6}) (alquilo C_{1-6}), $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NHC(=O)$ -fluoroalquilo C_{1-6} , $-NHS(=O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-NHS(=O)_2$ (fluoroalquilo C_{1-6}), $-NHS(=O)_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-NHC(=O)N$ (alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} - O -alquilo C_{1-6} . En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} - R^{20a} , $-O$ -alquilo C_{1-6} - $(OH)_2$, $-O$ -alquelino C_{2-6} , $-O$ -alquilino C_{2-6} , $-O$ (heterocicloalquilo de 5-6 miembros), $=O$, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} - O -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NH$ -alquilino C_{2-6} , $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-6} - R^{20b} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, $-N$ (alquilo C_{1-6})-alquilo C_{1-6} - $C\equiv N$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} - $C(=O)NH_2$, alquilo C_{1-6} - $C\equiv N$, alquilo C_{1-6} - $NR^{20c}R^{20d}$, fenilo, fenilo- $C\equiv N$, heteroarilo de 5-9 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros- R^{25a} , heteroarilo de 5-6 miembros- $(OH)_2$, heterocicloalquilo de 6-7 miembros, heterocicloalquilo de 6-7 miembros- R^{25b} , $-C\equiv N$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ (heterocicloalquilo de 5-6 miembros), $-S(=O)_2$ (heterocicloalquilo de 5-6 miembros- R^{20e}), $-S(=O)_2NH$ alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-S(=O)_2N$ (alquilino C_{2-4})-alquilo C_{1-4} , $-OCF_3$, $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-4} , $-NHC(=O)$ -haloalquilo C_{1-3} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4} - $C\equiv N$) $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NHS(=O)_2$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, en el que R^{20a} se selecciona entre $-C\equiv N$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2$ fenilo, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, y $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-4} , R^{20b} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, $-C\equiv N$, $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-4} , R^{20c} se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} , R^{20d} se selecciona entre alquilo C_{1-4} - OH , y $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , R^{25a} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} - O -alquilo C_{1-4} , $-NH$ -alquilo C_{1-4} , y $-O$ -alquilo C_{1-4} , R^{25b} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , $-C(=O)OH$, y heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido por alquilo C_{1-4} , R^{20e} se selecciona entre $-OH$, alquilo C_{1-4} , y $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, y R^{20f} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , y ciclopropilo. En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (alquilo C_{1-6}), heterocicloalquilo de 6 miembros, $-S(=O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}), $-NHS(=O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-NHS(=O)_2$ (fluoroalquilo C_{1-6}), y $-NHS(=O)_2$ (cicloalquilo C_{3-6}). En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-O$ -haloalquilo C_{1-4} , $-O$ -alquilo C_{1-4} - R^{20a} , $-O$ -alquilo C_{1-4} - $(OH)_2$, $-O$ -alqueno C_{2-4} , $-O$ -alquilino C_{2-4} , $-O$ (heterocicloalquilo de 5-6 miembros), $=O$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)O$ - alquilo C_{1-4} - O -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NH$ -alquilino C_{2-4} , $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-4} - R^{20b} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , N (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-N$ (alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} - $C\equiv N$, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} - $C(=O)NH_2$, alquilo C_{1-4} - $C\equiv N$, alquilo C_{1-4} - NH -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} - $NR^{20c}R^{20d}$, fenilo, fenil- $C\equiv N$, heteroarilo de 5-9 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros- R^{25a} , heteroarilo de 5-6 miembros- $(OH)_2$, heterocicloalquilo de 6-7 miembros, heterocicloalquilo de 6-7 miembros- R^{25b} , $-C\equiv N$, $-S(=O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2$ (heterocicloalquilo de 5-6 miembros), $-S(=O)_2$ (heterocicloalquilo de 5-6 miembros- R^{20e}), $-S(=O)_2NH$ -alquilo C_{1-4} , $-S(=O)_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-S(=O)_2N$ (alquilino C_{2-4})-alquilo C_{1-4} , $-OCF_3$, $-NHC(=O)$ alquilo C_{1-4} , $-NHC(=O)$ -haloalquilo C_{1-3} , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $S(=O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4} - $C\equiv N$) $S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-NHS(=O)_2R^{20f}$, y $-NHC(=O)N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, en el que R^{20a} se selecciona entre $-C\equiv N$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-OCH_2$ fenil, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, y $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-4} , R^{20b} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , ciclopropilo, $-C\equiv N$, $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-4} , R^{20c} se selecciona entre H y alquilo C_{1-4} , R^{20d} se selecciona entre alquilo C_{1-4} - OH , y $-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} , R^{25a} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} - O -alquilo C_{1-4} , $-NH$ -alquilo C_{1-4} , y $-O$ -alquilo C_{1-4} , R^{25b} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , $-C(=O)OH$, y heterocicloalquilo 6 miembros sustituido por alquilo C_{1-4} , R^{20e} se selecciona entre $-OH$, alquilo C_{1-4} , y $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, y R^{20f} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-3} , y ciclopropilo. En otra realización, el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NH_2$ (alquilo C_{1-6}), $-C(=O)NH$, heterocicloalquilo de 6 miembros, $-S(=O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}), $-NHS(=O)_2$ (alquilo C_{1-6}),

NHS(=O)₂(fluoroalquilo C₁₋₆), y -NHS(=O)₂(cicloalquilo C₃₋₆). En otra realización, el grupo R² se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₆), y heterocicloalquilo de 6 miembros. En otra realización, el grupo R² se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCH₂C≡N, -OCH₂CH₂C≡N, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂C(=O)OCH₃, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, morfolinilo O(CH₂)₂, -O(CH₂)₂OH, -O(CH₂)₂OCH₃, -OCH₂C(=O)NH₂, -OCH₂C(=O)OH, -OCH₂C≡CH, -OCH₂C=CH₂, -O(CH₂)₂NH₂, -O(CH₂)₂NHC(=O)CH₃, tetrahidrofuranilo-O, tetrahidrofuranilo-OCH₂, tetrahidropirranilo-O, bencilo-O(CH₂)₃O, =O, -C(=O)-CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH(CH₂)₂OH, -C(=O)N(CH₃)₂, pirrolidinilo-C(=O)NH(CH₂)₂, ciclopropilo-C(=O)NHCH₂, metilpiperazinilo-C(=O)NH(CH₂)₂-N, -C(=O)NH(CH₂)₂C≡N, -C(=O)N(CH₃)(CH₂)₂C≡N, -C(=O)NHCH₂C≡N, -C(=O)NHCH₂C≡CH, -C(=O)N(CH₃)CH₂C≡CH, -C(=O)NH(CH₂)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(=O)NH(CH₂)₃CH₃, -C(=O)NHCH(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, -C(=O)NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂-ciclopropilo, -C(=O)NH(CH₂)₂OCH₃, -C(=O)NH(CH₂)₃OCH₃, -C(=O)NH(CH₂)₄N(CH₃)₂, -C(=O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, NHCH₃, N(CH₃)(CH₂)₂C≡N, metilo, etilo, t-butilo, -CF₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂N(Et)(CH₂)₂OH, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)C(=O)CH₃, -CH₂NHC(=O)CH₃, -CH₂NH(CH₂)₂OH, -CH₂CH₂C≡N, -CH₂C≡N, fenilo, fenilo-C≡N, 2-tiazolilo, 5-oxazolilo, N-metoxietilo-2-imidazolilo, pirazolilo, 5-metilo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-pirazinilo, 3-metilo-5-(1,3,4-oxadiazolilo), 3-etilamino 5-(1,3,4-oxadiazolilo), 3-metilo-5-(1,2,4-oxadiazolilo), 3-metilo-1,2,4-triazol-5-ilo, 1-metil-4-pirazolilo, 5-metilo-2-(1,3,4-tiadiazolilo), 5-metiloxazol-2-ilo, 2-pirimidinilo, 2,4-dihidroxipirimidinilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metilo-2-piridilo, 5-metilo-2-piridilo, 6-metilo-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 3-trifluorometilo-2-piridilo, 4-trifluorometil-2-imidazolilo, 1-metil-2-imidazolilo, 2-imidazolilo, 1-etoximetil-2-imidazolilo, bencimidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 5-etilo-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, piperidin-4-carboxílico, 4-metilo-piperazin-1-ilo, 4-isopropil-piperazin-1-ilo, 4-(4-metil-piperazin-1-ilo) piperidin-1-ilo, 4-(1-metilo-piperidin-4-ilo) piperazin-1-ilo, -C≡N, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂(3-hidroxipirrolidin-1-ilo), -SO₂CH₃, -SO₂-morfolin-4-ilo, -SO₂(4-metilpiperazin-1-ilo), -SO₂-pirrolidin-1-ilo, -SO₂(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo), -SO₂(3-metilpirrolidin-1-ilo), -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(propinilo)CH₃, -OCF₃, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CF₃, -NH₂SO₂CH₂CF₃, -NH₂SO₂CH₃, -N(CH₂C≡N)SO₂CH₃, -N(CH₃)SO₂CH₃, -N(CH₂CH₃)SO₂CH₃, -NH₂SO₂CH₂CH₃, -ciclopropilo-NH₂SO₂, -NH₂SO₂CH(CH₃)₂, y -NHC(=O)N(CH₃)₂. En otra realización, el grupo R² se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre F, Cl, -OH, -OCH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH(CH₂)₂OH, -C(=O)NHCH(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, -C(=O)NH(ciclopropilo), -NH₂, metilo, 1-metilo-2-imidazolilo, benzazepinilo, pirazolilo, 2-imidazolilo, 1-etoximetil-2-imidazolilo, 2-piridilo, morfolinilo, piperidinilo, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(propinil)CH₃, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CF₃, NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CH₂CF₃, NH₂SO₂CH₂CH₃, -NH₂SO₂(ciclopropilo), NH₂SO₂CH(CH₃)₂, y -NHC(=O)N(CH₃)₂. En otra realización, el grupo R² se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre -OCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH(CH₂)₂OH, -C(=O)NHCH(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, -C(=O)NH(ciclopropilo), morfolinilo, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(propinil)CH₃, -NH₂SO₂CH₃, -NH₂SO₂CH₂CF₃, -NH₂SO₂CH₂CH₃, -NH₂SO₂(ciclopropilo), y -NH₂SO₂CH(CH₃)₂. En otra realización, el grupo R₂ se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NHCH(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, y morfolinilo.

En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea:

- (a) heteroarilo de 5-15 miembros que contiene al menos un átomo de O o S del anillo, o
- (b) heteroarilo de 5-15 miembros que contiene al menos un átomo de O o S del anillo, en el que dicho heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye por 1-4 miembros seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -OR²⁰, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NR²⁰R²¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OR²⁰, alquilo C₁₋₆-NR²²R²³, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-OR²⁰, pseudohalógeno, -S(=O)_nR²⁰, -S(=O)₂NR²²R²³, -OC(=O)R²⁰, -NR²⁰C(=O)R²¹, -NR²⁰C(=O)OR²¹, -NR²⁰S(=O)₂R²¹, -NR²⁰C(=O)NR²²R²³, y -NR²⁰S(=O)₂NR²²R²³.

En otra realización, R² se selecciona entre:

- (a) alquilo C₁₋₆, y
- (b) alquilo C₁₋₆ mono- o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -OR²⁰, -C(=O)X⁰, -C(=O)OX⁰, -C(=O)NX⁰X¹, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆-OH)X⁰, -NX⁰X¹, pseudohalógeno, -S(=O)_nX⁰, -S(=O)₂NX⁰X¹, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, -OC(=O)X⁰, -OC(=O)NX⁰X¹, -NR²⁰C(=O)X¹, -NR²⁰C(=O)OX¹, -NR²⁰S(=O)₂X¹, -NR²⁰C(=O)NX⁰X¹, -NR²⁰S(=O)₂NX⁰X¹, y -SCF₃, en el que X⁰ y X¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea:

- (a) un grupo cicloalquilo C₉₋₁₀ bicíclico insaturado fusionado,
- (b) un grupo cicloalquilo C₉₋₁₀ insaturado bicíclico fusionado mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se

- selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo-OH})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OR}^{20}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NR}^{22}\text{R}^{23}$, fluoroalquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{20}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, y $-\text{SCF}_3$,
- 5 (c) un grupo heterocicloalquilo de 9-10 miembros insaturado bicíclico fusionado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, y O,
- (d) un grupo heterocicloalquilo de 9-10 miembros insaturado bicíclico fusionado mono o polisustituido que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, S, y O, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{-OH})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OR}^{20}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NR}^{22}\text{R}^{23}$, fluoroalquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{20}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, y $-\text{SCF}_3$,
- 10 (e) un grupo arilo C_{9-10} bicíclico fusionado,
- (f) un grupo arilo C_{9-10} bicíclico fusionado mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{-OH})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OR}^{20}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NR}^{22}\text{R}^{23}$, fluoroalquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{20}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, y $-\text{SCF}_3$
- 15 (g) un grupo heteroarilo de 9-10 miembros bicíclico fusionado,
- (h) un grupo heteroarilo de 9-10 miembros bicíclico fusionado mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6}\text{-OH})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OR}^{20}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NR}^{22}\text{R}^{23}$, fluoroalquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{20}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, y $-\text{SCF}_3$.
- 20
- 25

En otra realización, R^2 es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R^2 no sea ninguna de las siguientes:

- (a) indolilo;
- 30 (b) indolilo mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OR}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NR}_2$, y dimetildioxolanilo, en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ;
- (c) benzotriazolilo;
- (d) benzotriazolilo mono o disustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_{1-6} ;
- 35 (e) fenilo que tiene el siguiente patrón de sustitución:
- (i) posiciones orto seleccionadas independientemente entre H, halógeno, y $-\text{CF}_3$,
- 40 (ii) posiciones meta seleccionadas independientemente entre H, halógeno, etinilo, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, y pirazolilo, y
- (iii) posición para seleccionada entre halógeno, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{O}(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, alquilo C_{1-6} , CF_3 , pirazolilo, morfolinilo, piperazinilo, y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; o
- (f) fenilo que tiene el siguiente patrón de sustitución:
- 45 (i) posiciones orto seleccionadas independientemente entre H, halógeno, y $-\text{CF}_3$,
- (ii) posiciones meta seleccionadas independientemente entre halógeno, etinilo, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, y pirazolilo, y
- 50 (iii) posición para seleccionada entre H, halógeno, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{O}(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, alquilo C_{1-6} , CF_3 , pirazolilo, morfolinilo, piperazinilo, y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$.

En otra realización, R^2 es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R^2 no sea alquilo C_{1-2} sustituido por cualquiera de los siguientes:

- (a) indolilo;
- 55 (b) indolilo mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OR}$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NR}_2$, y dimetildioxolanilo, en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ;
- (c) benzotriazolilo;
- (d) benzotriazolilo mono o disustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_{1-6} ;
- 60 (e) fenilo que tiene el siguiente patrón de sustitución:
- (i) posiciones orto seleccionadas independientemente entre H, halógeno, y $-\text{CF}_3$,
- 65 (ii) posiciones meta seleccionadas independientemente entre H, halógeno, etinilo, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, y pirazolilo, y

(iii) posición para seleccionada entre halógeno, -O (alquilo C₁₋₆), -O(fenilo), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), alquilo C₁₋₆, CF₃, pirazolilo, morfolinilo, piperazinilo, y -S(=O)₂NH₂; o

(f) fenilo que tiene el siguiente patrón de sustitución:

(i) posiciones orto seleccionadas independientemente entre H, halógeno, y -CF₃,

(ii) posiciones meta seleccionadas independientemente entre halógeno, etinilo, -O(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), y pirazolilo, y

(iii) posición para seleccionada entre H, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -O(fenilo), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), alquilo C₁₋₆, CF₃, pirazolilo, morfolinilo, piperazinilo, y -S(=O)₂NH₂.

En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea ninguna de los siguientes:

(a) alquilo C₁₋₆ mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(i) -OR,

(ii) heterocicloalquilo de 4-7 miembros -C(=O) sustituido opcionalmente por grupos alquilo C₁₋₆ 1-4,

(iii) -C(=O)OR,

(iv) -C(=O)NR₂,

(v) -C(=O)N (alquilo C₂₋₄-OH)H,

(vi) -NX₂,

(vii) pirrolilo,

(viii) imidazolilo,

(ix) pirazolilo,

(x) piridilo,

(xi) pirimidinilo,

(xii) pirazinilo,

(xiii) indolilo,

(xiv) bencimidazolilo,

(xv) quinuclidinilo,

(xvi) 3-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-on-3-ilo,

(xvii) heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido o insustituido por ningún sustituyente que sea distinto a -OR o alquilo-C₁₋₆,

(xviii) ciano,

(xix) -S(=O)_nR,

(xx) -OC(=O)R,

(xxi) -NRC(=O)R,

(xxii) -NRC(=O)OR,

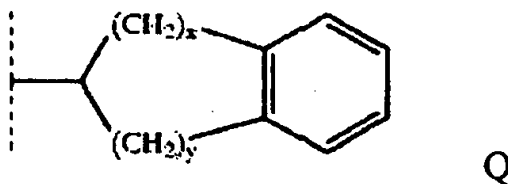
(xxiii) -NRS(=O)₂R,

(xxiv) -NXC(=O)NX₂, y

(xxv) -NXSO₂NX₂,

en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₅, y en el que X en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, y piridilo;

(b) un grupo de fórmula Q



mono o polisustituida en el anillo arilo C₆₋₁₅, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -C(=O)OR y -C(=O)NR₂, en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y

opcionalmente, además, mono o disustituido en el resto alquileo, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁₋₆, en el que

x e y en la fórmula X son independientemente 0, 1, o 2, y x + y ≥ 2;

(c) ciclopropilo mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el

- grupo que consiste en -C(=O) heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido opcionalmente por grupos alquilo C₁₋₆ 1-4, -C(=O)OR, y -C(=O)NR₂, en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆;
- 5 (d) cicloalquilo C₄₋₁₀ mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:
- 10 (i) -OR,
(ii) -C(=O)OR,
(iii) -NR₂,
(iv) alquilo C₁₋₆, y
(v) alquilo C₁₋₆-O,
en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₅;
- 15 (e) cicloalquilo C₅₋₇ en el que al menos un grupo metileno en el resto cicloalquilo se sustituye por un grupo carbonilo;
(f) cicloalquilo C₅₋₇ en el que al menos un grupo metileno en el resto cicloalquilo se sustituye por un grupo carbonilo, en el que el cicloalquilo C₅₋₇ se sustituye por uno o más miembros seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆;
- 20 (g) heterocicloalquilo de 7-4 miembros;
(h) heterocicloalquilo 4-7 miembros mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en
- 25 (i) -OR,
(ii) heterocicloalquilo de 4-7 miembros -C(=O) sustituido opcionalmente con grupos alquilo C₁₋₆ 1-4,
(iii) -C(=O)OR,
(iv) -C(=O)NR₂,
(v) -NR₂,
(vi) alquilo C₁₋₆,
- 30 (vii) alquilo C₁₋₆-OR,
(viii) alquilo C₁₋₆-NR₂,
(ix) heterocicloalquilo de 3-15-alquilo C₁₋₆ en el que dicho heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituye opcionalmente con grupos alquilo C₁₋₆ 1-4,
(x) 3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-on-3-ilo sustituido opcionalmente por -OR,
35 (xi) 1 H-bencimidazol-2-on-1-ilo sustituido opcionalmente por -OR,
(xii) heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OR,
(xiii) ciano,
(xiv) -S(=O)_nR,
(xv) -OC(=O)R,
40 (xvi) NRC(=O)R,
(xvii) -NRC(=O)OR,
(xviii) -NRS(=O)₂R,
(xix) -NXC(=O)NX₂, y
(xx) -NXSO₂NX₂,
- 45 en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₅, y en el que X en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅ y piridilo; o
(i) quinuclidinilo.
- 50 En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea cicloalquilo C₄₋₁₀ mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:
- 55 (i) -OR,
(ii) heterocicloalquilo de 4-7 miembros -C(=O) sustituido opcionalmente por grupos alquilo C₁₋₆ 1-4,
(iii) -C(=O)OR,
(iv) -C(=O)NR₂,
(v) -NR₂,
- 60 (vi) alquilo C₁₋₆,
(vii) alquilo C₁₋₆-O,
(viii) alquilo C₁₋₆-NR₂,
(ix) heterocicloalquilo de 3-15-alquilo C₁₋₆, en el que dicho heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituye opcionalmente por grupos alquilo C₁₋₆ 1-4,
65 (x) 3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-on-3-ilo sustituido opcionalmente por -OR,
(xi) 1H-bencimidazol-2-on-1-ilo sustituido opcionalmente por -OR,

- (xii) heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OR,
 (xiii) ciano,
 (xiv) -S(=O)_nR,
 (xv) -OC(=O)R,
 (xvi) NRC(=O)R,
 (xvii) -NRC(=O)OR,
 (xviii) -NRS(=O)₂R,
 (xix) -NXC (= O) NX₂, y
 (xx) -NXSO₂NX₂,

5
 10 en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y arilo C₆₋₁₅, y en el que X en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅ y piridilo.

15 En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea ninguna de los siguientes:

- (a) alquilo C₁₋₆;
 (b) alquilo C₁₋₆ mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20
 25 (i) -OR,
 (ii) -C(=O)OR,
 (iii) -NR₂,
 (iv) heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido opcionalmente con grupos alquilo C₁₋₆ 1-2,
 (v) arilo C₆₋₁₅,
 (vi) ciano,
 (vii) -NRC(=O)R,
 (viii) -NRS(=O)₂X, y
 (ix) -NR²⁰C(=O)NR²²R²³,
 30 en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆,
 y en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆ y;

- 35 (c) metilo sustituido por fluorometilo, clorometilo, bromometilo, difluorometilo, o trifluorometilo;
 (d) cicloalquilo C₃₋₇;
 (e) alqueno C₃₋₅; o
 (f) alquino C₃₋₅.

40 En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea alquilo C₁₋₆ mono o polisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 45 (i) -OR,
 (ii) heterocicloalquilo de 4-7 miembros -C(=O) sustituido opcionalmente por grupos alquilo C₁₋₆ 1-2,
 (iii) -C(=O)OR,
 (iv) -C(=O)NR₂,
 (v) -NR₂,
 (vi) cicloalquilo C₃₋₇,
 50 (vii) heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido opcionalmente por grupos alquilo C₁₋₆ 1-4,
 (viii) arilo C₆₋₁₅,
 (ix) ciano,
 (x) -S(=O)_nR,
 (xi) -OC(=O)R,
 (xii) -NRC(=O)R,
 (xiii) -NRC(=O)OR,
 (xiv) NRS(=O)₂X,
 (xv) -NR²⁰C(=O)NR²²R²³, y
 (xvi) -NR²⁰SO₂NR²²R²³,
 55 en el que R en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆,
 60 y en el que x se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆ y;

65 En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea ninguna de los siguientes:

(a) alquilo C₁₋₆;

(b) alquilo C₁₋₆ monosustituido, en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₅₋₁₀ bicíclico o tricíclico fusionado;

(c) arilo C₆₋₁₅;

(d) arilo C₆₋₁₅ mono, di, o trisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-arilo C₆₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₇ y;

(e) heteroarilo de 5-15 miembros;

(f) heteroarilo de 5-15 miembros mono, di, o trisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-arilo C₆₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₇ y;

(g) heterocicloalquilo de 3-15 miembros;

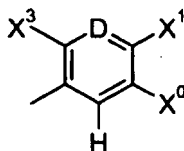
(h) heterocicloalquilo de 3-15 miembros mono, di, o trisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-arilo C₆₋₁₅, cicloalquilo C₃₋₇ y;

(i) cicloalquilo C₅₋₁₀ bicíclico o tricíclico fusionado; o

(j) cicloalquilo C₅₋₁₀ bicíclico o tricíclico fusionado mono, di, o trisustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-arilo C₆₋₁₅, y cicloalquilo C₃₋₇.

En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea fenilo monosustituido, en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en -C(=O)NR²²R²³,

En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea un grupo de fórmula



en la que

D es = CX²- o = N-;

cada uno de X⁰, X¹, X², y X³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈;

o cada uno de X¹, X², y X³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -O-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₂₋₆, -C(=O)O-alquilo C₂₋₆, -C(=O)OH, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆-OH)R²⁰, -NR²⁰R²¹, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, -S(=O)₂NR²²R²³, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, y -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)-alquilo C₁₋₆;

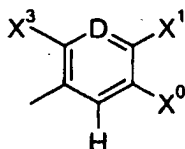
o X¹ y X² forma junto con los átomos de C a los que se unen arilo C₆₋₁₅ o un residuo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

o X¹ y X² forma junto con los átomos de C a los que se unen un residuo carbocíclico no aromático de 5-15 miembros o residuo heterocíclico, en el que el residuo heterocíclico comprende 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

o X¹ y X² forman entre sí un residuo de fórmula -C(CH₃)=CH-O-, -CH=CH-NH-, o -N=C(CH₃)-C(CH₃)=N-;

o X¹ y X² forman entre sí un residuo de fórmula -CH=N-NH- y X³ es -SO₂NR²²R²³.

En otra realización, R² es tal y como se ha definido en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R² no sea un grupo de la fórmula



en la que

D es = CX²- o = N-;

cada uno de X⁰, X¹, X², y X³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NR²²R²³, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆;

o cada uno de X¹, X², y X³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -O-alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquilo C₂₋₆, -C(=O)O-alquilo C₂₋₆, -C(=O)OH, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆-OH)R²⁰, -NR²⁰R²¹, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros-alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-OH, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-O-alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂NR²²R²³, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, y -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)-alquilo C₁₋₆;

o X¹ y X² forman junto con los átomos de C a los que se unen arilo C₆₋₁₅ o un residuo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S; en el que arilo C₆₋₁₅ o un residuo heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CN, -COOH, -C(=O)NH₂, -NR²⁰R²¹, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros;

o X¹ y X² forman junto con los átomos de C a los que se unen un residuo carbocíclico no aromático de 5-15 miembros o residuo heterocíclico, en el que el residuo heterocíclico comprende 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y en el que el residuo carbocíclico o heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -NO₂, -CN, -COOH, -C(=O)NH₂, -NR²⁰R²¹, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros;

o X¹ y X² forman entre sí un residuo de fórmula -C(CH₃)=CH-O-, -CH=CH-NH-, o -N=C(CH₃)-C(CH₃)=N-;

o X¹ y X² forman entre sí un residuo de fórmula -CH=N-NH- y X³ es -SO₂NR²²R²³.

En otra realización, R² es arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo de 5-15 miembros.

En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y grupos heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH. En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R^{20a}, alquilo C₁₋₆-(OH)₂, alquilo C₂₋₆, alquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros-R^{20e}, en el que R^{20a} se selecciona entre -C≡N, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -OCH₂fenilo, -C(=O)NH₂-NH₂, y -NHC(=O)alquilo C₁₋₆, y R^{20e} se selecciona entre -OH, alquilo C₁₋₆, y N(alquilo C₁₋₆)₂. En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂C≡N, -CH₂CH₂C≡N, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -(CH₂)₂-morfolinil, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)OH, -CH₂C≡CH, -CH₂C=CH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₂NHC(=O)CH₃, tetrahidrofuranilo, -CH₂-tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, -(CH₂)₃O-bencilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 3-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilo, 3-metilpirrolidin-1-ilo, y ciclopropilo. En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆. En otra realización, R²⁰ y R²¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y grupos heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH; o R²² y R²³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH. En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R²² y R²³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo

- heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 5-15 miembros pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R^{20b}, y alquino C₂₋₆, en el que R^{20b} se selecciona entre -OH, -Oalquilo C₁₋₆, ciclopropilo, -C≡N, -N (alquilo C₁₋₆)₂, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆. En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, -CH₃, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂-pirrolidinilo, -CH₂-ciclopropilo, -(CH₂)₂-N-metilpiperazinilo, -(CH₂)₂C≡N, -CH₂C≡N, -CH₂C≡CH, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -(CH₂)₄N(CH₃)₂, y -(CH₂)₃N(CH₃)₂. En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R²² y R²³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 5-15 miembros pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por-OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros; o R²² y R²³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros. En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por-OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente con -OH. En otra realización, R₂₂ y R₂₃ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre alquilo H, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆. En otra realización, R²² y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.
- En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, =O, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, C₁₋₆ alquilo, alquilo C₁₋₆-O- alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅-(R⁷⁷)_x, heteroarilo de 5-15 miembros-(R⁷⁷)_x, cicloalquilo C₃₋₁₀-(R⁷⁷)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R⁷⁷)_x, pseudohalógeno, -S(=O)_nR⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCHF₂, -OCHF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, -OC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR⁶²R⁶³, -OP(=O)(OH)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰S(=O)₂NR⁶²R⁶³, y -SCF₃, en el que R⁷⁷ en cada ocurrencia, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O- alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)_nR⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCHF₂, -OCHF₃, -NHOH, -OC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰S(=O)₂NR⁶²R⁶³, y -SCF₃. En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O- alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, -CN, -S(=O)₂R⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCF₃, -QC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, y -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³. En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -C(=O)NH₂, -C≡N, -NH alquilo C₁₋₆, -NR^{20c}R^{20d}, -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -C(=O)OH, y heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆, en el que R^{20c} se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆, R^{20d} se selecciona entre alquilo C₁₋₆-OH, y -C(=O) alquilo C₁₋₆. En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -C(=O)NH₂, -C≡N, -NH alquilo C₁₋₆, -NR^{20c}R^{20d}, -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O- alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆, -C(=O)OH, y heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido por alquilo C₁₋₆, en el que R^{20c} se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆, R^{20d} se selecciona entre alquilo C₁₋₆-OH, y -C(=O)alquilo C₁₋₆. En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre F, -C(=O)NH₂, -N(Et)(CH₂)₂OH, -NHCH₃, -N(CH₃)C(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₃, -NH(CH₂)₂OH, -C≡N, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₃, -NHCH₂CH₃, -OH, -OCH₃, -CF₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, -C(=O)OH, -CH(CH₃)₂, 4-metil-piperazin-1-il, y 1-metil-piperidin-4-il. En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, -CN, -S(=O)₂R⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCF₃, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, y -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹. En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, -S(=O)₂R⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, y -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹. En otra realización, R²⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre -OR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, y -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.
- En otra realización, R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR³⁰, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-OR³⁰, -alquilo C₁₋₆-NR³²R³³, -alquilo C₁₋₆-C(=O)OR³⁰, -alquilo C₁₋₆-CN, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)_nR³⁰, -S(=O)₂NR³²R³³, -OCHF₂, -OCHF₃, -NHOH, -OC(=O)R³⁰, -OC(=O)NR³²R³³, -NR³⁰C(=O)R³¹, -NR³⁰S(=O)₂R³¹, y -SCF₃. En otra realización, R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR³⁰, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³⁰R³¹, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo

- de 3-15 miembros, pseudohalógeno, $-S(=O)_nR^{30}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OCF_3$, $-NHOH$, $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{30}C(=O)R^{31}$, $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{30}S(=O)_2R^{31}$, $-NR^{30}C(=O)NR^{32}R^{33}$, y $-NR^{30}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$. En otra realización, R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-NO_2$, $-OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , pseudohalógeno, $-S(=O)_nR^{30}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OCF_3$, $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{30}C(=O)R^{31}$, $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{30}S(=O)_2R^{31}$, y $-NR^{30}C(=O)NR^{32}R^{33}$. En otra realización, R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} . En otra realización, R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, y $-NR^{30}R^{31}$. En otra realización, R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-O$ alquilo C_{1-6} , $-O$ fluoroalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ alquilo C_{1-6} , y $-NH_2$. En otra realización, R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, y $-O$ alquilo C_{1-6} . En otra realización, R^3 se selecciona entre H, halógeno, $-O$ alquilo C_{1-6} , y $-O$ fluoroalquilo C_{1-6} , R^4 se selecciona entre H, halógeno, $-C(=O)$ alquilo C_{1-6} , y $-NH_2$, y R^5 se selecciona entre H, halógeno, y $-O$ alquilo C_{1-6} . En otra realización, R^3 se selecciona entre H, F, Cl, $-OCH_3$, y $-OCH_2CF_3$, R^4 se selecciona entre H, F, $-C(=O)CH_3$, y $-NH_2$, y R^5 se selecciona entre H, Cl, Br, y $-OCH_3$.
- 15 En otra realización, R^3 , R^4 y R^5 se definen como en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que al menos uno de R^3 , R^4 y R^5 no sea hidrógeno. En otra realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula I, y R^3 se ha definido como en cualquiera de las realizaciones previas, excepto que R^3 no sea hidrógeno o halógeno cuando los siguientes sean simultáneamente verdaderos:
- 20 (a) R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , o halógeno, y
(b) R^5 es hidrógeno.
- En otra realización, R^{30} y R^{31} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alquinoilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en el que dicho alquilo C_{1-6} , alquinoilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y grupos heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno y $-OH$. En otra realización, R^{30} y R^{31} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, alquinoilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-6} o $-OH$. En otra realización, R^{30} y R^{31} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-6} o $-OH$. En otra realización, R^{30} y R^{31} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, haloalquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-6} o $-OH$. En otra realización, R^{30} y R^{31} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, haloalquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-6} o $-OH$. En otra realización, R^{30} y R^{31} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y fluoroalquilo C_{1-6} . En otra realización, R^{30} y R^{31} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .
- 40 En otra realización, R^{32} y R^{33} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alquinoilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en el que dicho alquilo C_{1-6} , alquinoilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y grupos heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno y $-OH$; o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno y $-OH$. En otra realización, R^{32} y R^{33} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, alquinoilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por $-OH$; o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 5-15 miembros pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} . En otra realización, R^{32} y R^{33} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por $-OH$; o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 5-15 miembros pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} . En otra realización, R^{32} y R^{33} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, haloalquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros; o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros. En otra realización, R^{32} y R^{33} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, alquinoilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por $-OH$. En otra realización, R^{32} y R^{33} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

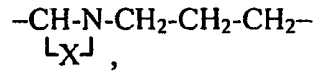
- átomos adyacentes pueden formar entre sí un enlace entre los átomos, cada Z^1 y Z^2 puede seleccionarse independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, $-NR^{40}R^{41}$, $-OR^{76}$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 5-7 miembros- R^{45} , $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-N(R^{76})C(=O)$ haloalquilo C_{1-6} , $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, $N(R^{76})C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), $-N(R^{76})C(=O)$ -(cicloalquilo C_{3-6}), y $-N(R^{76})C(=O)$ Oalquilo C_{1-6} , R^{40} y R^{41} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , - alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, - alquilo $C_{1-6}-N(R^{76})_2$, y cicloalquilo C_{3-6} , R^{45} se selecciona entre $-OR^{76}$, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C_{1-6} , cada R^{76} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , Z^3 puede seleccionarse entre H, alquilo C_{1-6} , - alquilo $C_{1-6}-R^{45a}$, - alquilo C_{1-6} -(O- alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-R^{45b}$, $-C(=O)$ haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), $-C(=O)$ -(heteroarilo de 5-7 miembros), haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ Oalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ Oalquilo $C_{1-6}-R^{41c}$, $-C(=O)O$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C_{1-6}), $-C(=O)N(R^{62})_2$, - haloalquilo $C_{1-6}-OR^{62}$, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , R^{45a} se selecciona entre $-OR^{62}$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , fenilo, $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NR^{63}$, $-C(=O)O$ alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)OR^{62}$, $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C_{1-6}), $-OC(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-OC(=O)$ alquilo $C_{1-6}-N(R^{62})_2$, $-OP(=O)(OH)_2$, $-N(R^{62})C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-N(R^{62})_2$, fenilo, y $-C=N$, R^{45b} se selecciona entre $-OR^{62}$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros- $(R^{79})_x$, y $-N(R^{62})_2$, R^{45c} se selecciona entre $-OR^{62}$, fenilo, y $-N(R^{62})_2$, cada R^{62} y R^{63} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , cada R^{79} es =O, y x es 0, 1, o 2. En otra realización, $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5$ es un grupo de fórmula $-CH_2-CHZ^1-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CHZ^1-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CHZ^1-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CHZ^1-CH_2-$, $-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-CH_2-NZ^3-$, $-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-C(=O)-NZ^3-$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-CH-CZ^1Z^2-$, $-CH_2-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-C(=O)-NZ^3-$, $-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-CHZ^1-$, $-CH_2-C(=O)-NZ^3-CH_2=CH_2-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-NZ^3-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-NZ^3-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-C(=O)-NH-$, $-CZ^1Z^2-NZ^3-(=O)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NZ^3-C(=O)-CH=CH-$, $-CH_2-NH-C(=O)-NH-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2-CHZ^1-CH_2-CH_2-$, $-C(=O)-NZ^3-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-O-$, $-C(=O)-NZ^3-CHZ^1-CHZ^1-NZ^3-$, $-NH-CH_2-CHZ^1-CH_2-CZ^1Z^2-$, $NZ^3-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-O-$, $-NZ^3-CH_2-CH_2-NZ^3-CH_2-$, $-NZ^3-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-$, $-NZ^3-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-$, $-NZ^3-C(=O)-CHZ^1-CH_2-CZ^1Z^2-$, $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-O-$, $-NZ^3-C(=O)-CH_2-NZ^3-CZ^1Z^2-$, $-NZ^3-C(=O)-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CZ^1Z^2-$, $-O-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-$, $-O-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-NZ^3-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-NZ^3-$, $-CZ^1Z^2-NZ^3-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NZ^3-CZ^1Z^2-C(=O)-CH_2-O-$, $-NZ^3-CZ^1Z^2-CH=CH-O-$, $-NZ^3-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-CZ^1Z^2-$, o $-NZ^3-CZ^1Z^2-CH_2-NH-CH_2-$, en la que cualquiera de dos Z^1 , Z^2 , y Z^3 que se localizan en átomos adyacentes pueden formar entre sí un enlace entre los átomos, cada Z^1 y Z^2 puede seleccionarse independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} , - alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, $-NR^{40}R^{41}$, $-OR^{76}$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 5-7 miembros- R^{45} , $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-N(R^{76})C(=O)$ haloalquilo C_{1-6} , $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-N(R^{76})_2$, $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, $-N(R^{76})C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), $-N(R^{76})C(=O)$ -(cicloalquilo C_{3-6}), y $-N(R^{76})C(=O)$ Oalquilo C_{1-6} , R^{40} y R^{41} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , - alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, - alquilo $C_{1-6}-N(R^{76})_2$, y cicloalquilo C_{3-6} , R^{45} se selecciona entre $-OR^{76}$, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C_{1-6} , cada R^{76} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , Z^3 pueden seleccionarse entre H, alquilo C_{1-6} , - alquilo $C_{1-6}-R^{45a}$, - alquilo C_{1-6} -(O-alquilo C_{1-6}) $_2$, $-C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-R^{45b}$, $-C(=O)$ haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), $-C(=O)$ -(heteroarilo de 5-7 miembros), haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ Oalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ Oalquilo $C_{1-6}-R^{45c}$, $-C(=O)O$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C_{1-6}), $-C(=O)N(R^{62})_2$, - haloalquilo $C_{1-6}-OR^{62}$, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , R^{45a} se selecciona entre $-OR^{62}$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-6} , fenilo, $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NR^{63}$, $-C(=O)O$ alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)OR^{62}$, $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C_{1-6}), $-OC(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-OC(=O)$ alquilo $C_{1-6}-N(R^{62})_2$, $-OP(=O)(OH)_2$, $N(R^{62})C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-N(R^{62})_2$, fenilo, y $-C=N$, R^{45b} se selecciona entre $-OR^{62}$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros- $(R^{79})_x$, y $-N(R^{62})_2$, R^{45c} se selecciona entre $-OR^{62}$, fenilo, y $-N(R^{62})_2$, cada R^{62} y R^{63} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , cada R^{79} es =O, y x es 0, 1, o 2.
- En otra realización, $-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5$ es un grupo de fórmula $-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-$, $-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-CH_2-NZ^3-$, $-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-C(=O)-NZ^3-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-NZ^3-CZ^1Z^2-$, $-CH_2-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-C(=O)-NZ^3-$, $-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-CZ^1Z^2-$, $-CH_2-C(=O)-NZ^3-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-NZ^3-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-NZ^3-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-NZ^3-CH_2-C(=O)-NZ^3-$, $-CZ^1Z^2-NZ^3-C(=O)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-NZ^3-C(=O)-CH=CH-$, $-CH_2-NZ^3-C(=O)-NZ^3-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-$, $-C(=O)-NZ^3-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-C(=O)-NZ^3-CH_2-CH_2-O-$, $-C(=O)-NZ^3-CZ^1Z^2-CZ^1Z^2-NZ^3-$, $-NZ^3-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-CZ^1Z^2-$, $-NZ^3-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-O-$, $-NZ^3-CH_2-CH_2-NZ^3-CH_2-$, $-NZ^3-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-$, $-NZ^3-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-$, $-NZ^3-C(=O)-CZ^1Z^2-CH_2-CZ^1Z^2-$, $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-O-$, $-NZ^3-C(=O)-CH_2-NZ^3-CZ^1Z^2-$, $-NZ^3-C(=O)-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CZ^1Z^2-$, $-O-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-$, $-O-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-NZ^3-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-NZ^3-C(=O)-CH_2-CH_2-NZ^3-$, $-CZ^1Z^2-NZ^3-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NZ^3-CZ^1Z^2-C(=O)-CH_2-O-$, $-NZ^3-CZ^1Z^2-CH=CH-O-$, $-NZ^3-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-CZ^1Z^2-$, o $-NZ^3-CZ^1Z^2-CH_2-NZ^3-CH_2-$ en la que cada Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} , - alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, $-NR^{40}R^{41}$, $-OR^{76}$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 5-7 miembros- R^{45} , $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $N(R^{76})C(=O)$ haloalquilo C_{1-6} , $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-N(R^{76})_2$, $-N(R^{76})C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, $N(R^{76})C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), $-N(R^{76})C(=O)$ -(cicloalquilo C_{3-6}), y $-N(R^{76})C(=O)$ Oalquilo C_{1-6} , R^{40} y R^{41} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , y - alquilo $C_{1-6}-OR^{76}$, R^{45} se selecciona entre $-OR^{76}$, alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heterocicloalquilo

de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁶ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆-OR⁶², - alquilo C₁₋₆-R^{45a}, - alquilo C₁₋₆-(O- alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O) alquilo C₁₋₆, -C(=O)alquilo C₁₋₆-R^{45b}, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -C(=O)-(heteroarilo de 5-7 miembros), -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-R^{41c}, -C(=O)O-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆), -C(=O)N(R⁶²)₂, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y -SO₂alquilo C₁₋₆, R^{45a} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, fenilo, -SO₂alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OR⁶², -C(=O)-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆), -OC(=O) alquilo C₁₋₆, -OC(=O) alquilo C₁₋₆-N(R⁶²)₂, -OP(=O)(OH)₂, -N(R⁶²)C(=O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶²)₂, y -C≡N, R^{45b} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros -(R⁷⁹)_x, y -N(R⁶²)₂, R^{45c} se selecciona entre -OR⁶², fenilo, y -N(R⁶²)₂, cada R⁶² y R⁶³ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁹ es =O, y x es 0, 1, o 2. En otra realización, -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵- es un grupo de fórmula -CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CHZ¹-CH₂-, -CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-, CZ¹Z²-CH₂-CZ¹Z²-C(=O)-NZ³-, -CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, -CH₂-CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NZ³-CZ¹Z²-, -CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-C(=O)-NZ³-, -CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-CHZ¹-, -CH₂-C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-, -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-NZ³-, -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-NZ³-CH₂-C(=O)-NZ³-, -CZ¹Z²-NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-NZ³-C(=O)-CH=CH-, -CH₂-NZ³-C(=O)-NZ³-CH₂-, -C(=O)-CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-, -C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂-, -C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-O-, -C(=O)-NZ³-CHZ¹-CHZ¹-NZ³-, -NZ³-CH₂-CHZ¹-CH₂-CZ¹Z²-, -NZ³-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-O-, -NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-, -NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, -NZ³-CH₂-C(=O)-NZ³-CH₂-, -NZ³-C(=O)-CHZ¹-CH₂-CZ¹Z²-, -NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-O-, -NZ³-C(=O)-CH₂-NZ³-CZ¹Z²-, -NZ³-C(=O)-O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-, -O-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, -O-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-NZ³-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-NZ³-, -CZ¹Z²-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂-, -NZ³-CZ¹Z²-C(=O)-CH₂-O-, -NZ³-CZ¹Z²-CH=CH-O-, -NZ³-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-, o -NZ³-CZ¹Z²-CH₂-NZ³-CH₂-, en la que cada Z¹ y Z² se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, - alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, -NR⁴⁰R⁴¹, -OR⁷⁶, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 5-7 miembros -R⁴⁵, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆, -N(R⁷⁶)C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆-N(R⁷⁶)₂, -N(R⁷⁶)C(=O) alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, -N(R⁷⁶)C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -N(R⁷⁶)C(=O)-(cicloalquilo C₃₋₆), y -N(R⁷⁶)C(=O)Oalquilo C₁₋₆, R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, y - alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, R⁴⁵ se selecciona entre -OR⁷⁶, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y 5-7 miembros heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁶ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆-OR⁶², - alquilo C₁₋₆-R^{45a}, - alquilo C₁₋₆-(O- alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)alquilo C₁₋₆-R^{41b}, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -C(=O)-(heteroarilo de 5-7 miembros), -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-R^{45c}, -C(=O)O-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆), -C(=O)N(R⁶²)₂, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y -SO₂alquilo C₁₋₆, R^{45a} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, fenilo, -SO₂alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OR⁶², -C(=O)-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆), -OC(=O)alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆-N(R⁶²)₂, -OP(=O)(OH)₂, -N(R⁶²)C(=O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶²)₂, y -C≡N, R^{45b} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros -(R⁷⁹)_x, y -N(R⁶²)₂, R^{45c} se selecciona entre -OR⁶², fenilo, y -N(R⁶²)₂, cada R⁶² y R⁶³ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁹ es =O, y x es 0, 1, o 2. En otra realización, -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵- es un grupo de fórmula -CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CHZ¹-CH₂-, -CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-, CZ¹Z²-CH₂-CZ¹Z²-C(=O)-NZ³-, -CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, -CH₂-CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-CHZ¹-, -CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-C(=O)-NZ³-, -CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-CHZ¹-, -CH₂-C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-, -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-NZ³-, -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-NH-CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-NZ³-CH₂-C(=O)-NH-, -CZ¹Z²-NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-NZ³-C(=O)-CH=CH-, -CH₂-NH-C(=O)-NH-CH₂-, -C(=O)-CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-, -C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂-, -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-O-, -C(=O)-NZ³-CHZ¹-CHZ¹-NZ³-, NH-CH₂-CHZ¹-CH₂-CZ¹Z²-, -NZ³-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-O-, -NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-, -NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, -NZ³-CH₂-C(=O)-NH-CH₂-, -NZ³-C(=O)-CHZ¹-CH₂-CZ¹Z²-, -NH-C(=O)-CH₂-CH₂-O-, -NZ³-C(=O)-CH₂-NZ³-CZ¹Z²-, -NZ³-C(=O)-O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-, -O-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, -O-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-NZ³-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NH-C(=O)-CH₂-CH₂-NZ³-, -CZ¹Z²-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂-, -NZ³-CZ¹Z²-C(=O)-CH₂-O-, -NZ³-CZ¹Z²-CH=CH-O-, -NZ³-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-, o -NZ³-CZ¹Z²-CH₂-NH-CH₂-, en la que cada Z¹ y Z² se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, - alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, -NR⁴⁰R⁴¹, -OR⁷⁶, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 5-7 miembros -R⁴⁵, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆, -N(R⁷⁶)C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆-N(R⁷⁶)₂, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, -N(R⁷⁶)C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -N(R⁷⁶)C(=O)-(cicloalquilo C₃₋₆), y -N(R⁷⁶)C(=O)Oalquilo C₁₋₆, R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, y - alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, R⁴⁵ se selecciona entre -OR⁷⁶, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁶ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆-OR⁶², - alquilo C₁₋₆-R^{41a}, - alquilo C₁₋₆-(O- alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O) alquilo C₁₋₆-R^{41b}, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -C(=O)-(heteroarilo de 5-7 miembros), -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-R^{45c}, -C(=O)O-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆), -C(=O)N(R⁶²)₂, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y -SO₂alquilo C₁₋₆, R^{45a} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, fenilo, -SO₂alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OR⁶², -C(=O)-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆), -OC(=O)alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆-N(R⁶²)₂, -OP(=O)(OH)₂, -N(R⁶²)C(=O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶²)₂, y -C≡N, R^{45b} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros -(R⁷⁹)_x, y -N(R⁶²)₂, R^{45c} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros -(R⁷⁹)_x, y -N(R⁶²)₂, R^{45c} se

- (i) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- 5 (j) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (k) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}^3-$,
- (l) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{CZ}^1\text{Z}^2-$
- 10 (m) $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (n) $-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-$,
- 15 (o) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-$,
- (p) $-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{CN}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- (q) $-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$
- 20 (r) $-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$
- (s) $-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}^3-$,
- 25 (t) $-\text{CZ}^1\text{Z}^2-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (u) $-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (v) $-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{C}(-\text{O})-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-$,
- 30 (w) $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CZ}^1\text{Z}^2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (x) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- 35 (y) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- (z) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}^3-\text{CZ}^1\text{Z}^2-\text{CZ}^1\text{Z}^2-\text{NZ}^3-$,
- (aa) $-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CZ}^1\text{Z}^2-\text{CH}_2-\text{CZ}^1\text{Z}^2-$,
- 40 (bb) $-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CZ}^1\text{Z}^2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- (cc) $-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-$,
- 45 (dd) $-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-$,
- (ee) $-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}^3-\text{CH}_2-$,
- (ff) $-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{CZ}^1\text{Z}^2-\text{CH}_2-\text{CZ}^1\text{Z}^2-$,
- 50 (gg) $-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- (hh) $-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{CZ}^1\text{Z}^2-$,
- 55 (ii) $-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (jj) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CZ}^1\text{Z}^2-$,
- (kk) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-$,
- 60 (ll) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CZ}^1\text{Z}^2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-$,
- (mm) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- 65 (nn) $-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NZ}^3-$

(oo)

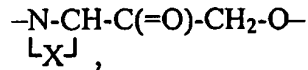
5



en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo,

10

(pp)

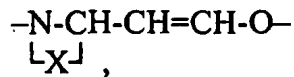


15

en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo pirrolilo,

(qq)

20

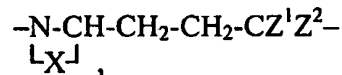


25

en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo pirrolilo,

(rr)

30

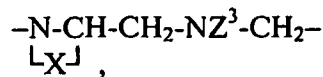


en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo sustituido opcionalmente por alquilo-C₁₋₆,

35

(ss)

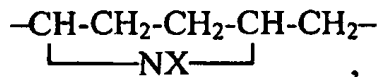
40



en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo,

45

(tt)

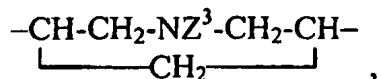


50

en la que X se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cloalquilo C₃₋₆-Cl, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,

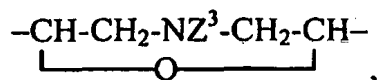
(uu)

55



(vv)

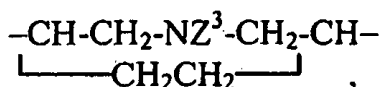
60



65

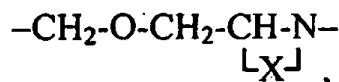
(ww)

5



(xx)

10

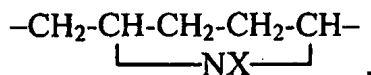


15

en la que X se selecciona entre alquilo C₁₋₆, o

(yy)

20



25

en la que X es -C(=O)Oalquilo C₁₋₆,

en la que cada Z¹ y Z² se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, - alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, -

30

NR⁴⁰R⁴¹, -OR⁷⁶, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 5-7 miembros -R⁴⁵, -N(R⁷⁶)C(=O) alquilo C₁₋₆, -N(R¹⁶)C(=O)haloalquilo C₁₋₆, - N(R⁷⁶)C(=O) alquilo C₁₋₆-N(R⁷⁶)₂, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, -N(R⁷⁶)C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -N(R⁷⁶)C(=O)-(cicloalquilo C₃₋₆), y -N(R⁷⁶)C(=O)Oalquilo C₁₋₆, R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, - alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, - alquilo C₁₋₆-N(R⁷⁶)₂, y cicloalquilo C₃₋₆, R⁴⁵ se selecciona entre -OR⁷⁶, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁶ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-R^{45a}, - alquilo C₁₋₆-(O- alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O) alquilo C₁₋₆, -C(=O) alquilo C₁₋₆-R^{45b}, - C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -C(=O)-(heteroarilo de 5-7 miembros), haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-R^{45c}, -C(=O)O-(heterocicloalquilo de 5-7-miembros-alquilo C₁₋₆), -C(=O)N(R⁶²)₂, -haloalquilo C₁₋₆-OR⁶², alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, en el que R^{45a} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, fenilo, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-O- alquilo C₁₋₄, - C(=O)OR⁶², -C(=O)-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆), - OC(=O)alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆-N(R⁶²)₂, - OP(=O)(OH)₂, -N(R⁶²)C(=O)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁶²)₂, fenilo, y -C≡N, R^{45b} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros-(R⁷⁹)_x, y - N(R⁶²)₂, R^{45c} se selecciona entre -OR⁶², fenilo, y -N(R⁶²)₂, cada R⁶² y R⁶³ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁹ es =O, y x es 0, 1, o 2.

45

En otra realización, -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵- es un grupo de fórmula:

50

- (a) -CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-
- (b) -CH₂-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-
- (c) -CH₂-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-
- (d) -CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-
- (e) -CZ¹Z²-CH₂-CZ¹Z²-C(=O)-NZ³-
- (f) -CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-
- (g) -CH₂-CH₂-C(=O)-NZ³-CZ¹Z²-
- (h) -CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-
- (i) -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-
- (j) -CH₂-CH₂-O-C(=O)-NZ³-
- (k) -CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-CZ¹Z²-
- (l) -CH₂-C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-
- (m) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-
- (n) -CH₂-O-CH₂-CH₂-NZ³-
- (o) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-O-
- (p) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-S-
- (q) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-SO₂-
- (r) -CH₂-NZ³-CH₂-C(=O)-NZ³-
- (s) -CZ¹Z²-NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-
- (t) -CH₂-NZ³-C(=O)-CH=CH-

65

- 5
 (v) -CH₂-NZ³-C(=O)-NZ³-CH₂-,
 (w) -C(=O)-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-,
 (x) -C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂-,
 (y) -C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-O-,
 (z) -C(=O)-NZ³-CZ¹Z²-CZ¹Z²-NZ³-,
 (aa) -NZ³-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CZ¹Z²-,
 (bb) -NZ³-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-O-,
 (cc) -NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-,
 10 (dd) -NZ³-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-,
 (ee) -NZ³-CH₂-C(=O)-NH-CH₂-,
 (ff) -NZ³-C(=O)-CZ¹Z²-CH₂-CZ¹Z²-,
 (gg) -NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-O-,
 (hh) -NZ³-C(=O)-CH₂-NZ³-CZ¹Z²-,
 15 (ii) -NZ³-C(=O)-O-CH₂-CH₂-,
 (jj) -O-CH₂-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-,
 (kk) -O-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-,
 (ll) -O-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-NZ³-,
 (mm) -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-,
 20 (nn) -CH₂-NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-NZ³-,
 (oo)



en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo, (pp)



en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo pirrolilo, (qq)



40 en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo pirrolilo, (rr)



en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo sustituido opcionalmente por alquilo-C₁₋₆, (ss)

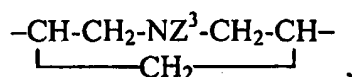


55 en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo, (tt)

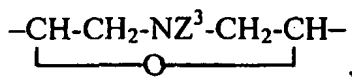


en la que X se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, alquinoilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, (uu)

65

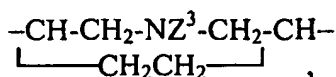


5 (vv)



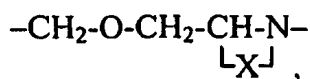
10

(ww)



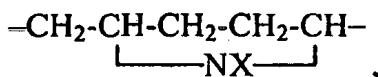
15

(xx)



20

25 en la que X se selecciona entre alquilo C₁₋₆, o (yy)



30

en la que X es -C(=O)Oalquilo C₁₋₆,

35 en la que cada Z¹ y Z² se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-OH, -NR⁴⁰R⁴¹, -OH, heterocicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 6 miembros -R⁴⁵, -NHC(=O) alquilo C₁₋₆, -NHC(=O) haloalquilo C₁₋₆, -NHC(=O)alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)-(heterocicloalquilo de 5 miembros), -NHC(=O)-(ciclopropilo), y -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₆, R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₆-OH, y -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, R⁴⁵ se selecciona entre -OH, alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆, Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-R^{45a}, -alquilo C₁₋₆-(O-alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-6-miembros), -C(=O)alquilo C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros), -C(=O)-(heteroarilo de 5-miembros), -C(=O)alquilo C₁₋₆-(heteroarilo de 5miembros), -C(=O) alquilo C₁₋₆-(heteroarilo de 9 miembros-(R⁷⁹)₂), -C(=O)alquilo C₁₋₆-NH₂, -C(=O)alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-fenil, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)O-(heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆), -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -haloalquilo C₁₋₆-OH, -haloalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, en el que R^{45a} se selecciona entre -OH, -O-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros-alquilo C₁₋₆, fenil, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, -C(=O)Oalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OH, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -C(=O)-(heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆), -OC(=O)alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆-NH₂, -OP(=O)(OH)₂, -NHC(=O)-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, fenil, y -C≡N, en el que R⁶² y R⁶³ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y cada R⁷⁹ es =O.

40

45

50

55 En otra realización, -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵- es un grupo de fórmula:

(a) -CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-, en la que Z¹ y Z² se seleccionan cada uno independientemente entre H y heterocicloalquilo de 6 miembros,

(b) -CH₂-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-, en la que Z¹ y Z² se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, -NR⁴⁰R⁴¹, heterocicloalquilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros-R⁴⁵, en la que R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, y haloalquilo C₁₋₄, y R⁴⁵ se selecciona entre -OH, alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆,

60

(c) -CH₂-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-, en la que Z¹ y Z² se seleccionan cada uno independientemente entre H, heterocicloalquilo de 6 miembros, y -NR⁴⁰R⁴¹, en la que R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre H, y alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄,

65

(d) -CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁₋₆,

- (e) $-CZ^1Z^2-CH_2-CZ^1Z^2-C(=O)-NZ^3-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-NR^{40}R^{41}$, y heterocicloalquilo 6 miembros, y Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)OH$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C_{1-6}), y alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , en la que R^{40} y R^{41} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-N$ (alquilo C_{1-6})₂, $-C(=O)$ cicloalquilo C_{3-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-4} , y $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} ,
- (f) $-CH_2-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (g) $-CH_2-CH_2-C(=O)-CH_2-CH_2-$,
- (h) $-CH_2-CH_2-C(=O)-NZ^3-CZ^1Z^2-$ en la que Z^1 , Z^2 , y Z^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (i) $-CH_2-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-$, en el que Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}(O$ -alquilo $C_{1-6})_2$, alquilo $C_{1-6}-R^{45}$, $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 6 miembros), $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} -(heterocicloalquilo de 6 miembros), $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-NH_2$, $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, fluoroalquilo $C_{1-6}-OH$, haloalquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-6} , alquilino C_{2-6} , y $-S(=O)_2$ alquilo C_{1-6} , en la que R^{45} se selecciona entre $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo 6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros-alquilo C_{1-6} , $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , $-C(=O)NR^{62}R^{63}$, $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo $C_{1-6})$, $-OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-OC(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-NH_2$, $-OP(=O)(OH)_2$, y $NHC(=O)$ -alquilo C_{1-6} , en la que R^{62} y R^{63} se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (j) $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
- (k) $-CH_2-CH_2-O-C(=O)-NZ^3-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (l) $-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-CZ^1Z^2-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , y Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, y alquilo C_{1-6} -(heterocicloalquilo de 6 miembros),
- (m) $-CH_2-C(=O)-NZ^3-CH_2-CH_2-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (n) $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-NZ^3-$, en la que cada Z^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} y alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} ,
- (o) $-CH_2-O-CH_2-CH_2-NZ^3-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (p) $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-O-$, en la que Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , y alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} ,
- (q) $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-S-$, en la que Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-6}-OH$, alquilo $C_{1-6}-OC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ,
- (r) $-CH_2-NZ^3-CH_2-CH_2-SO_2-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (s) $-CH_2-NZ^3-CH_2-C(=O)-NZ^3-$, en la que cada Z^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , y alquilo C_{1-6} -fenilo,
- (t) $-CZ^1Z^2-NZ^3-C(=O)-CH_2-CH_2-$, en la que Z^1 , Z^2 , y Z^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (u) $-CH_2-NZ^3-C(=O)-CH=CH-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (v) $-CH_2-NZ^3-C(=O)-NZ^3-CH_2-$, en la que cada Z^3 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (w) $-C(=O)-CH_2-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-CH_2-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente entre H y $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-6} ,
- (x) $-C(=O)-NZ^3-CH_2-CH_2-CH_2-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (y) $-C(=O)-NZ^3-CH_2-CH_2-O-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,
- (z) $-C(=O)-NZ^3-CZ^1Z^2-CZ^1Z^2-NZ^3-$, en la que cada Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , y cada Z^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} y $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} ,
- (aa) $-NZ^3-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-CZ^1Z^2-$, en la que cada Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , y $-NH$ -alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , y Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , y alquilo $C_{1-6}-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$,
- (bb) $-NZ^3-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-O-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H, $-OH$, alquilo $C_{1-6}-OH$, y heterocicloalquilo de 6 miembros, y Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} -(heteroarilo de 5 miembros), y $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} ,
- (cc) $-NZ^3-CH_2-CH_2-CH_2-NZ^3-CH_2-$, en la que cada Z^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OC(=O)$ alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OH$, alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo-cicloalquilo C_{3-6} , alquilino C_{2-6} , $-C(=O)$ -(heteroarilo de 5 miembros), $-C(=O)N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, haloalquilo $C_{1-6}-OH$, y alquilo $C_{1-6}-C(=O)N$ (alquilo $C_{1-6})_2$,
- (dd) $-NZ^3-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-$, en la que cada Z^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, alqueno C_{2-6} , y alquilo $C_{1-6}-C(=O)O$ -alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} ,
- (ee) $-NZ^3-CH_2-C(=O)-O-NZ^3-CH_2-$ en la que cada Z^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , y $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ,
- (ff) $-NZ^3-C(=O)-CZ^1Z^2-CH_2-CZ^1Z^2-$ en la que cada Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-NHC(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-NH_2$, $-NHC(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, heterocicloalquilo de 6 miembros, $-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NHC(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , $-NHC(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5 miembros), $-NHC(=O)O$ -alquilo C_{1-6} y $-NH$ -alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} -(heterocicloalquilo de 5 miembros), alquilo C_{1-6} -(heterocicloalquilo de 5 miembros), $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} -(heteroarilo de 9 miembros- $(R^{79})_2$), $-C(=O)$ alquilo $C_{1-6}-N(R^{76})_2$, y $-C(=O)$ -(heterocicloalquilo de 5 miembros), cada R^{76} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , y cada R^{79} es = O,
- (gg) $-NZ^3-C(=O)-CH_2-CH_2-O-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,

(hh) $-NZ^3-C(=O)-CH_2-NZ^3-CZ^1Z^2-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , y cada Z^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6})₂, alquilo $C_{1-6}-C\equiv N$, alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , $-C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} -fenilo, -alquilo-fenilo, $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OH$, y $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} ,

(ii) $-NZ^3-C(=O)-O-CH_2-CH_2-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,

(jj) $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CZ^1Z^2-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ,

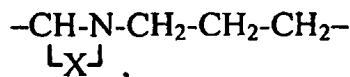
(kk) $-O-CH_2-CH_2-NZ^3-C(=O)-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,

(ll) $-O-CH_2-CZ^1Z^2-CH_2-NZ^3-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OH$, y $-OH$, y Z^3 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)O$ -alquilo $C_{1-6}-N$ (alquilo C_{1-6})₂, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} -(heterocicloalquilo de 5 miembros), alquilo C_{1-6} -(heterocicloalquilo de 5 miembros), $-C(=O)O$ -alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)O$ -(heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C_{1-6}), $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , Y $-C(=O)$ -alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-4} ,

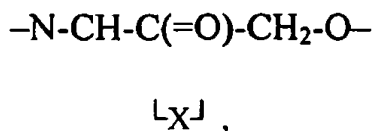
(mm) $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,

(nn) $-CH_2-NZ^3-C(=O)-CH_2-CH_2-NZ^3-$, en la que cada Z^3 se selecciona independientemente entre H, $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , y $-C(=O)$ -haloalquilo C_{1-6} ,

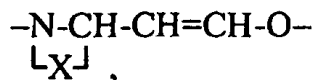
(oo)



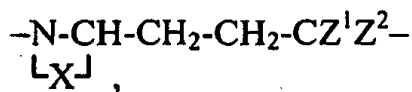
en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo, (pp)



en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo pirrolilo, (qq)

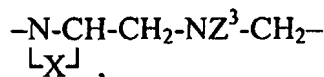


en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo pirrolilo, (rr)



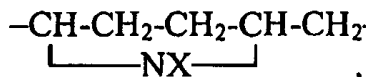
en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , y Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ,

(ss)



en la que X, junto con los átomos a los que se une, es un grupo imidazolilo, y Z^3 se selecciona entre H y alquilo C_{1-6} ,

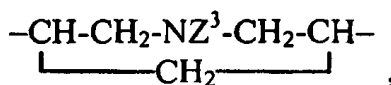
(tt)



en la que X se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilino C_{2-6} , y $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ,

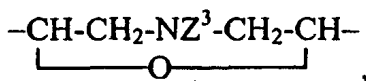
(uu)

5



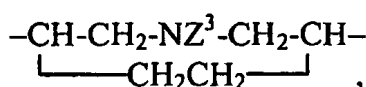
en la que Z³ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,
(w)

10



en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,
(ww)

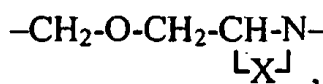
15



20

en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -C(=O)alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-CN, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo -C₁₋₆-alquilo-O-C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, alquilo y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,
(xx)

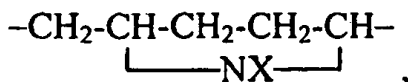
25



30

en la que X se selecciona entre -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, o
(yy)

35



en la que X es -C(=O)O-alquilo C₁₋₆.

40

En otra realización, -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es un grupo de fórmula:

45

(a) -CH₂-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-, en la que Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, y heterocicloalquilo de 6 miembros,

50

(b) -CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆,
(c) -CZ¹Z²-CH₂-CZ¹Z²-C(=O)-NZ³-, en la que Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)OH, alquilo C₁₋₆-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

55

(d) -CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, en la que Z³ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,

(e) -CH₂-CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂-,

(f) -CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -C(=O)fluoroalquilo C₁₋₆, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆-OH, fluoroalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,

60

(g) -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-,

(h) -CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-CZ¹Z²-, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆,

(i) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-NZ^{3a}-, en la que Z³ se selecciona entre H, -C(=O)alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆-O-C₁₋₆-alquilo, y Z^{3a} se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,

(j) -CH₂-O-CH₂-CH₂-NZ³-, en la que Z³ es alquilo C₁₋₆,

(k) -CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-,

65

(l) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-S-, en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆-OC(=O)-alquilo C₁₋₆,

(m) -CH₂-NH-CH₂-CH₂-SO₂-,

(n) -CH₂-NH-C(=O)-NH-CH₂-,

(o) -C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,

(p) -C(=O)-NZ³-CZ¹Z²-CZ¹Z²-NZ^{3a}-, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y Z^{3a} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, y -C(=O)haloalquilo C₁₋₆,

(q) NZ³-CH₂-CH₂-NZ^{3a}-CH₂-, en la que Z³ es alquilo C₁₋₆, y Z^{3a} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -C(=O)N

(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OC(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-heteroarilo de 5 miembros, alquilo C₁₋₆-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆-OH, alquilino C₂₋₆, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,

5 (r) -NZ³-CH₂-CH₂-NZ^{3a}-C(=O)-, en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆) (alquilo C₁₋₆), y alqueno C₂₋₆, y Z^{3a} se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,

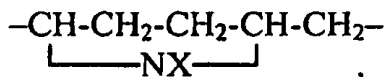
(s) NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,

(t) -O-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, en la que Z³ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,

(u) -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-,

(v)

10

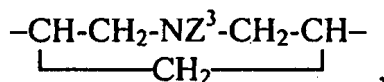


15

en la que X se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ -O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,

(w)

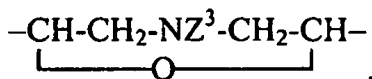
20



25

en la que Z³ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,

(x)

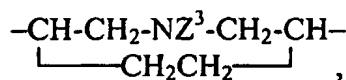


30

en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,

(y)

35

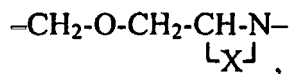


40

en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -C(=O)alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-CN, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ -O-alquilo C₁₋₆, alquilino C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,

(z)

45



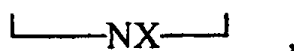
en la que X se selecciona entre -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, o

(yy)

50



55



60

en la que X es -C(=O)O-alquilo C₁₋₆.

En otra realización, -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es un grupo de fórmula:

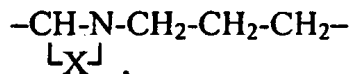
65

(a) -CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-CH₂-, en la que Z¹ se selecciona entre H y 4-morfolinilo,

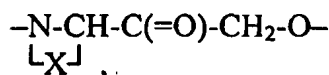
(b) -CH₂-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-, en la que Z¹ se selecciona entre H y F, y Z² se selecciona entre H, F, -OH, -

- NHCH₂CF₃, -NHCH₂CHF₂, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH(CH₂)₂OH, -N(CH₃)(CH₂)₂OCH₃, 4-(4-metil-piperazin-1-ilo) piperidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, y 3-hidroxipiperidin-1-ilo,
- (c) -CH₂-CH₂-CH₂-CHZ¹-CH₂⁻, en la que Z¹ se selecciona entre H, 4-morfolinilo, y NHCH₂CH₂OCH₃,
- 5 (d) -CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-NZ³⁻, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan cada uno independientemente entre H y metilo,
- (e) -CZ¹Z²-CH₂-CZ^{1a}Z^{2a}-C-(=O)-NZ³⁻, en la que Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre H y -CH₃, Z^{1a} y Z^{2a} son H o -CH₃, o Z^{1a} es H y Z^{2a} se seleccionan entre H, metilo, -NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(=O)ciclopropilo, -NHC(=O)CF₃, -NH₂, 4-morfolinilo, -N(CH₃)₂, y -NHC(=O)CH₂OCH₃, y Z³ se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂H, -CH₂C(=O) (4-metilpiperazinilo), -(CH₂)₂OCH₃, y -CH(CH₃)₂,
- 10 (f) -CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, en la que Z³ se selecciona entre H y -CH₃,
- (g) -CH₂-CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂⁻,
- (h) -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-CZ¹Z²⁻, en la que Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre H y -CH₃,
- (i) -CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-CH₂⁻, en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -C(=O)CF₃, -SO₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF(CH₃)₂, -CH₂C≡CH, -C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, -CH₂CH(OCH₃)CF₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O) (1,4-dioxan-2-ilo), -CH₂(1,4-dioxan-2-ilo), -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)OCH(CH₃)₂, -CH(CH₂OCH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(=O)-(4-morfolinilo), -CH₂C(=O)-(4-metil-piperazin-1-ilo), -C(=O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)-(1-pirrolidinilo), -CH₂-(2-oxazolilo), -CH₂-(1-metilimidazol-2-ilo), -C(=O)CH₂-(4-morfolinilo), -CH₂C(=O)-(1-azetidino), -CH(CH₂CH₂F)₂, -(CH₂)₂-(4-morfolinilo), -(CH₂)₂OC(=O)CH₂NH₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂OP(=O)(OH)₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(=O)C(NH₂)(CH₃)₂, y -CH₂C(OH)(CH₃)₂,
- 15 (j) -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂⁻,
- (k) -CH₂-CH₂-O-C(=O)-NZ³⁻, en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₃, y -CH₂CH₃,
- (l) -CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-CHZ¹⁻, en la que Z¹ se selecciona entre H y -CH₂CH₃, y Z³ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -(CH₂)₃N(CH₃)₂, -(CH₂)₃-(4-morfolinilo), y -(CH₂)₂-(4-morfolinilo),
- 20 (m) -CH₂-C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂⁻, en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₃, y -CH₂CH₃,
- (n) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-NZ^{3a}⁻, en la que Z³ se selecciona entre H, -C(=O)CH₃, y -CH₂CH₂-O-CH₃, y Z^{3a} se selecciona entre H y -CH₃,
- (o) -CH₂-O-CH₂-CH₂-NZ³⁻, en la que Z³ se selecciona entre H y -CH₃,
- 30 (p) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-O-, en la que Z³ se selecciona entre H y -CH₂CH₂-O-CH₃,
- (q) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-S-, en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂-O-CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂-OC(=O)CH₃,
- (r) -CH₂-NH-CH₂-CH₂-SO₂⁻,
- (s) -CH₂-NZ³-CH₂-C(=O)-NH-, en la que Z³ se selecciona entre H y -CH₂-fenilo,
- 35 (t) -CZ¹Z²-NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂⁻, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan cada uno independientemente entre H y -CH₃,
- (u) -CH₂-NZ³-C(=O)-CH=CH-, en la que Z³ se selecciona entre H y -CH₃,
- (v) -CH₂-NH-C(=O)-NH-CH₂⁻,
- (w) -C(=O)-CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂⁻, en la que Z¹ se selecciona entre H y -NHC(=O)CH₃,
- 40 (x) -C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂⁻, en la que Z³ se selecciona entre H y -CH₃,
- (y) -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-O-,
- (z) -C(=O)-NZ³-CHZ¹-CHZ²-NZ^{3a}⁻, en la que Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre H y -CH₃, Z³ se selecciona entre H y -CH₃, y Z^{3a} se selecciona entre H, -CH₃ y -C(=O)CF₃,
- (aa) -NZ³-CH₂-CHZ¹-CH₂-CZ²Z²⁻, en la que Z¹ se selecciona entre H y -NH-(CH₂)₂-O-CH₃, cada Z² se selecciona independientemente entre H y -CH₃, y Z³ se selecciona entre H, -C(=O)-CH₃, y -(CH₂)₂N(CH₃)₂,
- 45 (bb) NZ³-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-O-, en la que Z¹ y Z² son H, o Z¹ es -OH y Z² es -CH₂OH, o Z¹ es H y Z² es 4-morfolinilo, y Z³ se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂-(pirrolidin-1-ilo), y -C(=O)OCH₂CH₃,
- (cc) -NZ^{3a}-CH₂-CH₂-NZ^{3b}-CH₂⁻, en la que Z^{3a} se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, y -C(=O)CH₃, y Z^{3b} se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂OC(=O)CH₃, -CH₂C(=O)OCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂C≡CH, -C(=O)-(1-imidazolilo), -C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂CH(OH)CF₃, y -CH₂C(=O)N(CH₃)₂,
- 50 (dd) -NZ^{3a}-CH₂-CH₂-NZ^{3b}-C(=O)-, en la que Z^{3a} se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂, -CH₂CH=CH₂, y Z^{3b} se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, y -CH₂C(=O)O(CH₂)₂OCH₃,
- (ee) -NZ³-CH₂-C(=O)-NH-CH₂⁻, en la que Z³ se selecciona entre H y -C(=O)CH₃,
- (ff) -NZ³-C(=O)-CHZ¹-CH₂-CZ²Z²⁻, en la que Z¹ se selecciona entre H, -NHC(=O)CF₃, NH₂, 4-morfolinilo, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂OCH₃, -NHC(=O)-(1-pirrolidinilo), -NHC(=O)OCH₃, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₂OCH₃, -NHC(=O)CF₃, y -NHC(=O)CH₃, cada Z² se selecciona independientemente entre H y -CH₃, y Z³ se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂-O-CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂-(1-pirrolidinilo), -(CH₂)₂-(1-pirrolidinilo), -C(=O)CH₂-(2-ftalimidilo), -C(=O)CH₂NH₂, -C(=O)-(1-pirrolidinilo), y -C(=O)CH₂N(CH₃)₂,
- 60 (gg) -NH-C(=O)-CH₂-CH₂-O-,
- (hh) -NZ^{3a}-C(=O)-CH₂-NZ^{3b}-CZ¹Z²⁻, en la que Z¹ y Z² se seleccionan cada uno independientemente entre H y -CH₃, Z^{3a} se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -C(=O)CH₃, y -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, y Z^{3b} se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂C≡N, -CH₂-ciclopropilo, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -
- 65

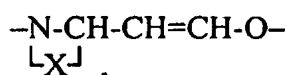
C(=O)O-CH₂-fenilo, -CH₂-fenilo, -SO₂CH₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, y -C(=O)OCH₂CH₃,
 (ii) -NZ³-C(=O)-O-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₃, y -CH₂CH₃,
 (jj) -O-CH₂-CH₂-CH₂-CZ¹Z²-, en la que Z¹ y Z² se seleccionan cada uno independientemente entre H y -CH₃,
 (kk) -O-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₃, y -CH₂CH₃,
 5 (ll) -O-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-NZ³- en la que Z¹ y Z² son H, o Z¹ es -OH y Z² es -CH₂OH, y Z³ se selecciona entre H, -
 CH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)O(CH₂)₃N(CH₃)₂, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)CH₂-(1-pirrolidinilo),
 -(CH₂)₂-(1-pirrolidinilo), -C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -C(=O)O-(1-metilpiperidin-3-ilo), y -C(=O)CH₂OCH₃,
 (mm) -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-,
 (nn) -CH₂-NH-C(=O)-CH₂-CH₂-NZ³-, en la que Z³ se selecciona entre H, -C(=O)CH₃, y -C(=O)CF₃,
 10 (oo)



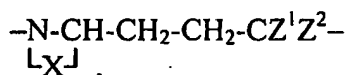
en la que X es un grupo de fórmula =N-CH=CH-, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo imidazolilo,
 (pp)



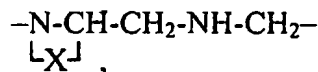
en la que X es un grupo de fórmula -CH=CH-CH=, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo pirrolilo,
 (qq)



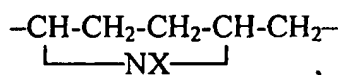
en la que X es un grupo de fórmula -CH=CH-CH=, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo pirrolilo,
 (rr)



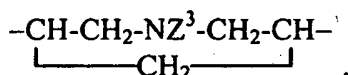
en la que X es un grupo de fórmula -CH=CH-N= o -C(CH₃)=CH-N=, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo imidazolilo o un grupo metilimidazolilo, y Z¹ y Z² se seleccionan cada uno independientemente entre H y -CH₃,
 (ss)



en la que X es un grupo de fórmula -CH=CH-N=, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo imidazolilo,
 (tt)

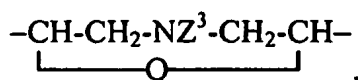


en la que X se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂-ciclopropilo, -
 CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)ciclopropilo, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
 (uu)



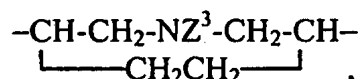
en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, y -S(=O)₂CH₃,
(w)

5



en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
(ww)

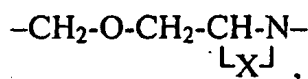
10



15

en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -CH₂CN, -C(=O)CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
(xx)

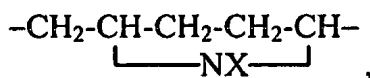
20



25

en la que X se selecciona entre -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, o
(yy)

30



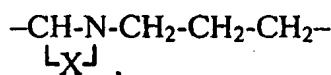
en la que X es -C(=O)OCH₂CH₃.

35 En otra realización, -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es un grupo de fórmula:

- (a) -CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-CH₂-, en la que Z¹ es 4-morfolinilo,
 (b) -CH₂-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CH₂-, en la que Z¹ se selecciona entre H y F, y Z² se selecciona entre F, -OH, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CHF₂, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH(CH₂)₂OH, -N(CH₃)(CH₂)₂OCH₃, 4-(4-metil-piperazin-1-ilo) piperidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, y 3-hidroxipiperidin-1-ilo,
 (c) -CH₂-CH₂-CH₂-CHZ¹-CH₂-, en la que Z¹ se selecciona entre 4-morfolinilo, y -NHCH₂CH₂OCH₃,
 (d) -CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-, en la que Z¹ y Z² son H o son -CH₃, y Z³ se selecciona independientemente entre H y -CH₃,
 (e) -CZ¹Z²-CH₂-CZ^{1a}Z^{2a}-C(=O)-NZ³-, en la que Z¹ y Z² son H o son -CH₃, Z^{1a} y Z^{2a} son -CH₃, o Z^{1a} es H y Z^{2a} se selecciona entre H, -NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(=O)ciclopropilo, NHC(=O)CF₃, -NH₂, 4-morfolinilo, -N(CH₃)₂, y -NHC(=O)CH₂OCH₃ y Z³ se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂H, -CH₂C(=O)(4-metilpiperazinilo), -(CH₂)₂OCH₃, y -CH(CH₃)₂,
 (f) -CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, en la que Z³ se selecciona entre H y -CH₃,
 (g) -CH₂-CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂-,
 (h) -CH₂-CH₂-C(=O)-NH-CZ¹Z²-, en la que Z¹ y Z² son -CH₃,
 (i) -CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -C(=O)CF₃, -SO₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CF(CH₃)₂, -CH₂OCH, -C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, -CH₂CH(OCH₃)CF₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)(1,4-dioxan-2-ilo), -CH₂(1,4-dioxan-2-ilo), -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)OCH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(=O)-(4-morfolinilo), -CH₂C(=O)-(4-metil-piperazin-1-ilo), -C(=O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)-(1-pirrolidinilo), -CH₂-(2-oxazolilo), -CH₂-(1-metilimidazol-2-ilo), -C(=O)CH₂-(4-morfolinilo), -CH₂C(=O)-(1-azetidínilo), -CH(CH₂CH₂F)₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂NH₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂OP(=O)(OH)₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(=O)C(NH₂)(CH₃)₂, y -CH₂C(OH)(CH₃)₂,
 (j) -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-,
 (k) -CH₂-CH₂-O-C(=O)-NZ³-, en la que Z³ se selecciona entre -CH₃ y -CH₂CH₃,
 (l) -CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-CHZ¹-, en la que Z¹ se selecciona entre H y -CH₂CH₃, y Z³ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -(CH₂)₃N(CH₃)₂, -(CH₂)₃-(4-morfolinilo), y -(CH₂)₂-(4-morfolinilo),
 (m) -CH₂-C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₃, y -CH₂CH₃,
 (n) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-NZ^{3a}-, en la que Z³ se selecciona entre H, -C(=O)CH₃, y -CH₂CH₂-O-CH₃, y Z^{3a} se selecciona entre H y -CH₃,

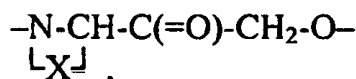
- (o) $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3$ -, en la que Z^3 es $-\text{CH}^3$,
 (p) $-\text{CH}_2\text{-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, en la que Z^3 se selecciona entre H y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$,
 (q) $-\text{CH}_2\text{-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$, en la que Z^3 se selecciona entre H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OC(=O)CH}_3$,
 5 (r) $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2$ -,
 (s) $-\text{CH}_2\text{-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-}$ en la que Z^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo,
 (t) $-\text{CZ}^1\text{Z}^2\text{-NZ}^3\text{-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2$ -, en la que Z^1 y Z^2 son H o son $-\text{CH}_3$, y Z^3 se selecciona independientemente entre H y $-\text{CH}_3$,
 (u) $-\text{CH}_2\text{-NZ}^3\text{-C(=O)-CH=CH-}$, en la que Z^3 es $-\text{CH}_3$,
 10 (v) $-\text{CH}_2\text{-NH-C(=O)-NH-CH}_2$ -,
 (w) $-\text{C(=O)-CH}_2\text{-CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ -, en la que Z^1 es $-\text{NHC(=O)CH}_3$,
 (x) $-\text{C(=O)-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ -, en la que Z^3 se selecciona entre H y $-\text{CH}_3$,
 (y) $-\text{C(=O)-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$,
 15 (z) $-\text{C(=O)-NZ}^3\text{-CHZ}^1\text{-CHZ}^2\text{-NZ}^{3a}$ -, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente entre H y $-\text{CH}_3$, Z^3 se selecciona entre H y $-\text{CH}_3$, y Z^{3a} se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$ y $-\text{C(=O)CF}_3$,
 (aa) $-\text{NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-CZ}^2\text{Z}^{2a}$ en la que Z^1 se selecciona entre H y $-\text{NH-(CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$, Z^2 y Z^{2a} son H o son $-\text{CH}_3$, y Z^3 se selecciona entre H, $-\text{C(=O)-CH}_3$, y $-(\text{CH}_2)_2\text{N(CH}_3)_2$,
 (bb) $-\text{NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CZ}^1\text{Z}^2\text{-CH}_2\text{-O-}$, en la que Z^1 y Z^2 son H, o Z^1 es $-\text{OH}$ y Z^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, o Z^1 es H y Z^2 es 4-morfolinilo, y Z^3 se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{C(=O)CH}_3$, $-\text{C(=O)CH}_2$ - (pirrolidin-1-ilo), y $-\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$,
 20 (cc) $-\text{NZ}^{3a}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^{3b}\text{-CH}_2$ -, en la que Z^{3a} se selecciona entre $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y $-\text{C(=O)CH}_3$, y Z^{3b} se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC(=O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C(O)-(1-imidazolilo)}$, $-\text{CH}_2\text{CH(OH)CF}_3$, y $-\text{CH}_2\text{C(=O)N(CH}_3)_2$,
 (dd) $-\text{NZ}^{3a}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^{3b}\text{-C(=O)-}$, en la que Z^{3a} se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_2)_2$, y $-\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$, y Z^{3b} se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{C(=O)O(CH}_2)_2\text{OCH}_3$,
 25 (ee) $-\text{NZ}^3\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2$ - en la que Z^3 es $-\text{C(=O)CH}_3$,
 (ff) $-\text{NZ}^3\text{-C(=O)-CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-CZ}^2\text{Z}^{2a}$ -, en la que Z^1 se selecciona entre H, $-\text{NHC(=O)CF}_3$, $-\text{NH}_2$, 4-morfolinilo, $-\text{NHC(=O)CH}_3$, $-\text{NHC(=O)CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHC(=O)-(1-pirrolidinilo)}$, $-\text{NHC(=O)OCH}_3$, $-\text{NH(CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHC(=O)CH}_2\text{N(CH}_3)_2$, $-\text{NHC(=O)CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHC(=O)CF}_3$, y $-\text{NHC(=O)CH}_3$, Z^2 y Z^{2a} son H o son $-\text{CH}_3$, y Z^3 se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$, $-\text{C(=O)CH}_3$, $-\text{C(=O)CH}_2$ -(1-pirrolidinilo), $-(\text{CH}_2)_2$ -(1-pirrolidinilo), $-\text{C(=O)CH}_2$ -(2-ftalimidilo), $-\text{C(=O)CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(=O)-(1-pirrolidinilo)}$, y $-\text{C(=O)CH}_2\text{N(CH}_3)_2$,
 (gg) $-\text{NH-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$,
 35 (hh) $-\text{NZ}^{3a}\text{-C(=O)-CH}_2\text{-NZ}^{3b}\text{-CZ}^1\text{Z}^2$ -, en la que Z^1 y Z^2 son H o son $-\text{CH}^3$, Z^{3a} se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(=O)CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{C(=O)N(CH}_3)_2$, y Z^{3b} se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C(=O)N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $-\text{C(=O)CH}_3$, $-\text{C(=O)CF}_3$, $-\text{C(=O)O-CH}_2$ -fenilo, $-\text{CH}_2$ -fenilo, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C(=O)N(CH}_3)_2$, y $-\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$,
 (ii) $-\text{NZ}^3\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-CH}_2$ -, en la que Z^3 se selecciona entre $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 40 (jj) $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CZ}^1\text{Z}^2$ -, en la que Z^1 y Z^2 son H o son $-\text{CH}_3$,
 (kk) $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3\text{-C(=O)-}$, en la que Z^3 se selecciona entre H, $-\text{CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 (ll) $-\text{O-CH}_2\text{-CZ}^1\text{Z}^2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3$ -, en la que Z^1 y Z^2 son H, o Z^1 es $-\text{OH}$ y Z^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, y Z^3 se selecciona entre H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(=O)O(CH}_2)_2\text{N(CH}_3)_2$, $-\text{C(=O)OCH}_3$, $-\text{C(=O)OCH(CH}_3)_2$, $-\text{C(=O)CH}_2$ -(1-pirrolidinilo), $-(\text{CH}_2)_2$ -(1-pirrolidinilo), $-\text{C(=O)O(CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{C(=O)O-(1-metilpiperidin-3-ilo)}$, y $-\text{C(=O)CH}_2\text{OCH}_3$,
 (mm) $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$,
 45 (nn) $-\text{CH}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3$ -, en la que Z^3 se selecciona entre H, $-\text{C(=O)CH}_3$, y $-\text{C(=O)CF}_3$,
 (oo)

50



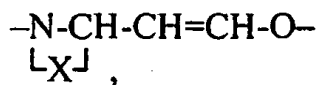
- 55 en la que X es un grupo de fórmula $=\text{N-CH=CH-}$, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo imidazolilo,
 (pp)

60



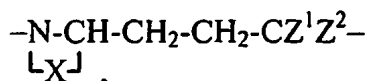
- 65 en la que X es un grupo de fórmula $-\text{CH=CH-CH=}$, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo pirrolilo,
 (qq)

5



en la que X es un grupo de fórmula -CH=CH-CH=, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo pirrolilo,
(rr)

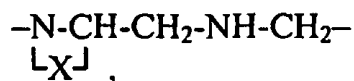
10



en la que X es un grupo de fórmula -CH=CH-N = o -C(CH₃)=CH =, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo imidazolilo o un grupo metilimidazolilo, y Z¹ y Z² son H o son -CH₃,
(ss)

15

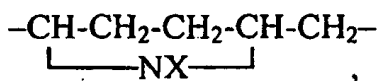
20



en la que X es un grupo de fórmula -CH=CH-N=, que combinado con los átomos a los que se une, forma un grupo imidazolilo,
(tt)

25

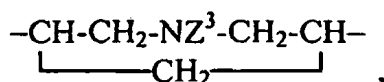
30



en la que X se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)ciclopropilo, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
(uu)

35

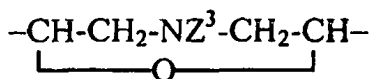
40



en la que Z³ se selecciona entre -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, y -S(=O)₂CH₃,
(vv)

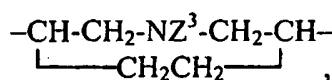
45

50



en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
(ww)

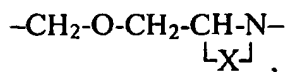
55



en la que Z³ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -CH₂CN, -C(=O)CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
(xx)

60

65



en la que X se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, o (yy)



en la que X es $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

10 En otra realización, $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ es un grupo de fórmula:

- (a) $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CZ}^1\text{Z}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente entre H, fluoro, y 4-morfolinilo,
 (b) $-\text{CZ}^1\text{Z}^2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3-$, en la que Z^1 , Z^2 , y Z^3 se seleccionan independientemente entre H y metilo,
 15 (c) $-\text{CZ}^1\text{Z}^2\text{-CH}_2\text{-CZ}^1\text{Z}^2\text{-C}(=\text{O})\text{-NZ}^3-$, en la que Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente entre H y metilo, y Z^3 se selecciona entre H, metilo, etilo, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ -4-metilpiperazinilo, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 (d) $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3\text{-C}(=\text{O})-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y metilo,
 (e) $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$,
 20 (f) $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, en la que Z^3 se selecciona entre H, metilo, etilo, isopropilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$,
 (g) $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2-$,
 (h) $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3\text{-C}(=\text{O})\text{-CZ}^1\text{Z}^2-$, en la que Z^1 , Z^2 , y Z^3 se seleccionan independientemente entre H y etilo,
 25 (i) $-\text{CH}_2\text{-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^{3a}$, en la que Z^3 se selecciona entre H, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y Z^{3a} se selecciona entre H y metilo,
 (j) $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3-$, en la que Z^3 es metilo,
 (k) $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$,
 (l) $-\text{CH}_2\text{-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-}$, en la que Z^3 se selecciona entre H, etilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$,
 30 (m) $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_2-$,
 (n) $-\text{CH}_2\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-NH-CH}_2-$,
 (o) $-\text{C}(=\text{O})\text{-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, en la que Z^3 se selecciona entre H y metilo,
 (p) $-\text{C}(=\text{O})\text{-NZ}^3\text{-CZ}^1\text{Z}^2\text{-CZ}^1\text{Z}^2\text{-NZ}^{3a}$, en la que Z^1 , Z^2 , y Z^3 se seleccionan independientemente entre H y metilo, y Z^{3a} se selecciona entre H, metilo, y $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$,
 35 (q) $\text{NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^{3a}\text{-CH}_2-$, en la que Z^3 es metilo o etilo, y Z^{3a} se selecciona entre H, metilo, etilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})$ imidazolilo, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, y $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
 (r) $-\text{NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^{3a}\text{-C}(=\text{O})-$, en la que Z^3 se selecciona entre H, metilo, etilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, y $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$, y Z^{3a} se selecciona entre H, metilo, y etilo,
 (s) $-\text{NZ}^3\text{-C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, en la que Z^3 se selecciona entre H, metilo, etilo, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 (t) $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NZ}^3\text{-C}(=\text{O})-$, en la que Z^3 se selecciona entre H, metilo, y etilo,
 (u) $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$,
 45 (v)



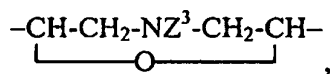
55 en la que X se selecciona entre H, etilo, isopropilo, sec-butilo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})$ ciclopropilo, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$,
 (w)



65 en la que Z^3 se selecciona entre etilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$,

(x)

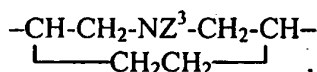
5



en la que Z³ se selecciona entre H, etilo, isopropilo, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,

(y)

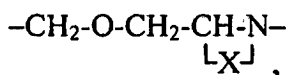
10



en la que Z³ se selecciona entre H, etilo, isopropilo, -C(=O)CH₃, -CH₂CN, -C(=O)CF₃, -CH₂CH₂F, CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,

(z)

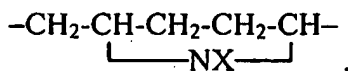
20



25

en la que X se selecciona entre -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, o (aa)

30



en la que X es -C(=O)OCH₂CH₃. En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se definen de la siguiente manera:

35

(a) cuando cualquiera de dos de Z¹, Z², y Z³ se localizan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,

40

(b) cualquiera de Z¹, Z², y Z³ se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR⁴⁰, -C(=O)R⁴⁰, -C(=O)OR⁴⁰, -C(=O)NR⁴²R⁴³, NR⁴⁰R⁴¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-OR⁴⁰, alquilo C₁₋₆-OC(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)OR⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)NR⁴²R⁴³, alquilo C₁₋₆-NR⁴²R⁴³, alquilo C₁₋₆-NHC(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-CN, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆-OR⁴⁰, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)NR⁴⁰, -S(=O)₂NR⁴²R⁴³, OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, -OC(=O)R⁴⁰, -OC(=O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴⁰C(=O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(=O)OR⁴¹, NR⁴⁰S(=O)₂R⁴¹, -NR⁴⁰C(=O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴⁰S(=O)₂NR⁴²R⁴³, y -SCF₃, y

45

(c) cualquiera de dos de Z¹, Z², y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-.

En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se definen de la siguiente manera:

50

(a) cualquiera de Z¹, Z², y Z³ se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR⁴⁰, -C(=O)R⁴⁰, -C(=O)OR⁴⁰, -C(=O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴⁰R⁴¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-OR⁴⁰, alquilo C₁₋₆-OC(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)OR⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)NR⁴²R⁴³, alquilo C₁₋₆-NR⁴²R⁴³, alquilo C₁₋₆-NHC(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-CN, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆-OR⁴⁰, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)NR⁴⁰, -S(=O)₂NR⁴²R⁴³, OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, -OC(=O)R⁴⁰, -OC(=O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴⁰C(=O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(=O)OR⁴¹, -NR⁴⁰S(=O)₂R⁴¹, y -SCF₃, y

55

(b) cualquiera de dos de Z¹, Z² y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-.

60

En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se definen de la siguiente manera:

60

(a) cualquiera de Z¹, Z², y Z³ se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR⁴⁰, -C(=O)R⁴⁰, -C(=O)OR⁴⁰, -C(=O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴⁰R⁴¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-OR⁴⁰, alquilo C₁₋₆-OC(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)OR⁴⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)NR⁴²R⁴³, alquilo C₁₋₆-NR⁴²R⁴³, alquilo C₁₋₆-NHC(=O)R⁴⁰, alquilo C₁₋₆-CN, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆-OR⁴⁰, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)₂R⁴⁰, -

65

$S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, y $-NR^{40}S(=O)_2R^{41}$, y
 (b) cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- 5 (a) cualquier Z^1 , Z^2 , y Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}-OC(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-NHC(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-CN$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo $C_{1-6}-OR^{40}$, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, y $-S(=O)_2R^{40}$, y
 10 (b) cualquiera dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$, en la que A^6 es $-CZ^4Z^5$, $-NZ^6$, o $-O-$, A^7 , A^8 , y A^9 son independientemente un enlace o $-CZ^4Z^5$ y A^{10} es un enlace.

- 15 En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}-OC(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-NHC(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-CN$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo $C_{1-6}-OR^{40}$, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heterocicloalquilo 3-15 miembros, y $-S(=O)_2R^{40}$. En otra realización, dos (2) de Z^1 , Z^2 , y Z^3 forman entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$. En otra realización, dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 forman entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$, en el que A^6 es $-CZ^4Z^5$, NZ^6 , o $-O-$, A^7 , A^8 , y A^9 son independientemente un enlace o $-CZ^4Z^5$ y A^{10} es un enlace.
- 20

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- 25 (a) cualquiera Z^1 , Z^2 , y Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -heteroarilo de 5 miembros, $-C(=O)$ haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , alquilo $C_{1-6}-OH$, alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OC(=O)$ alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)$ -heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)OH$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)N$ (alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), alquilo $C_{1-6}-N$ (alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), alquilo $C_{1-6}-NHC(=O)$ -alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-CN$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo $C_{1-6}-OH$, haloalquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heterocicloalquilo de 6 miembros y $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} , y
 30 (b) cualquiera dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$ en la que A^6 es $-CH_2-$, $-NZ^6$, o $-O-$, A^7 , A^8 , y A^9 son independientemente un enlace o $-CH_2-$, y A^{10} es un enlace.

35 En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 no pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- 40 (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
 (b) cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-NO_2$, $-OR^{40}$, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{45})_x$, arilo $C_6-15-(R^{45})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros- $(R^{45})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}-(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}-(R^{45})_x$, pseudohalógeno, $-S(=O)nR^{40}$, $-S(=O)2NR^{42}R^{43}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NHOH$, $-OC(=O)R^{40}$, $-OC(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, $-NR^{40}S(=O)2R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}S(=O)2NR^{42}R^{43}$, y $-SCF_3$.
- 45

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- 50 (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
 (b) cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, $-OR^{40}$, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{45})_x$, heteroarilo de 5-10 miembros- $(R^{45})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-10 miembros- $(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}-(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}-(R^{45})_x$, $-S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, $-NR^{40}S(=O)2R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)NR^{42}R^{43}$, y $-NR^{40}S(=O)2NR^{42}R^{43}$.
- 55

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- 60 (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 (b) cualquiera de Z^1 y Z^2 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-OR^{40}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, $-NR^{40}S(=O)2R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)NR^{42}R^{43}$, y $-NR^{40}S(=O)2NR^{42}R^{43}$,
 (c) cualquier Z^3 puede seleccionarse independientemente entre H, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}-(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}-(R^{45})_x$, y $-S(=O)NR^{40}$, y
 65 (d) cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 5 (b) cualquiera de Z^1 y Z^2 se pueden seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-OR^{40}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, $-NR^{40}S(=O)2R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)NR^{42}R^{43}$ y $NR^{40}S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, y
 10 (c) cualquier Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}(R^{45})_x$, y $-S(=O)_nR^{40}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 15 (b) cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-OR^{40}$, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}(R^{45})_x$, $-S(=O)NR^{40}$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, y $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, y
 20 (c) cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 25 (b) cualquiera de Z^1 y Z^2 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-OR^{40}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, y $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$,
 30 (c) cualquier Z^3 se puede ser seleccionada independientemente entre H, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}(R^{45})_x$ y $-S(=O)NR^{40}$, y
 (d) cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
 35 (b) cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se pueden seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-OR^{40}$, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}(R^{45})_x$, $-S(=O)NR^{40}$, $-NR^{40}C(=O)O^{41}$, y $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 40 (b) cualquiera de Z^1 y Z^2 se pueden seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-OR^{40}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, y $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, y
 45 (c) cualquier Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}(R^{45})_x$, y $-S(=O)NR^{40}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- (a) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 50 (b) cualquiera de Z^1 y Z^2 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-OR^{40}$, $-NHR^{40}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, $-NHC(=O)R^{41}$, y $NHC(=O)OR^{41}$,
 55 (c) cualquier Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}(R^{45})_x$, y $-S(=O)NR^{40}$, y
 (d) cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{11}$.

En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- (a) cuando cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 60 (b) cualquiera de Z^1 y Z^2 se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, $-OR^{40}$, $-NHR^{40}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros- $(R^{45})_x$, $-NHC(=O)R^{41}$, y $NHC(=O)OR^{41}$, y
 (c) cualquier Z^3 se puede seleccionar independientemente entre H, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}(R^{45})_x$, alqueno $C_{2-6}(R^{45})_x$, alquino $C_{2-6}(R^{45})_x$, y $-S(=O)NR^{40}$.

65 En otra realización, cada Z^1 y Z^2 se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}OR^{40}$, $-NR^{40}R^{41}$, $-OR^{40}$, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 5-7 miembros- $(R^{45})_x$, $-N(R^{16})C(=O)$ alquilo

C₁₋₆), -N(R⁷⁶)C(=O)haloalquilo C₁₋₆, N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆-N(R⁷⁶)₂, -N(R⁷⁶)C(=O)O-alquilo C₁₋₆ y cada Z³ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-(R⁴⁵)_x, -C(=O)R⁴⁰, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)OR⁴⁰, -C(=O)NR⁴²R⁴³, haloalquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, alquinilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁶ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y x es 0, 1, o 2.

5 En otra realización, cada Z¹, Z², y Z³ se selecciona independientemente entre H, halógeno, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)heteroarilo de 5 miembros, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)OH, alquilo C₁₋₆-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-CN, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆-OH, haloalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterocicloalquilo de 6 miembros, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆.

15 En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)heteroarilo 5 miembros, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)OH, alquilo C₁₋₆-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-CN, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆-OH, haloalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heterocicloalquilo de 6 miembros, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆. En otra realización, dos (2) de Z¹, Z², y Z³ forman entre sí un grupo de fórmula -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-, en la que A⁶ es -CH₂-, -NZ⁶-, o -O-, A⁷, A⁸, y A⁹ son independientemente un enlace o -CH₂-, y A¹⁰ es un enlace.

25 En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se definen de la siguiente manera:

(a) cualquier Z¹, Z², y Z³ se puede seleccionar independientemente entre H, F, -C(=O)CH₃, -C(=O)imidazolilo, -C(=O)CF₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, isopropilo, -CH₂-ciclopropilo, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂-OCH₃, -(CH₂)₂-OC(=O)CH₃, -CH₂C(=O)(4-metilpiperazinilo), -CH₂C(=O)OH, -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -(CH₂)₂N(etilo)₂, -(CH₂)₂-NHC(=O)CH₃, -CH₂CN, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂-CF(CH₃)₂, -CH₂-CHOH-CF₃, -CH₂-CH(OCH₃)-CF₃, -CH₂C=CH₂, -CH₂C=CH, 4-morfolinilo, y -SO₂CH₃, y

(b) cualquiera de dos de Z¹, Z², y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-, en la que -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰- es un grupo de fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-, -O-, -NZ⁶-.

35 En otra realización, Z₁, Z₂, y Z₃ se seleccionan independientemente entre H, F, -C(=O)CH₃, -C(=O)imidazolilo, -C(=O)CF₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, isopropilo, -CH₂-ciclopropilo, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂-OCH₃, -(CH₂)₂-OC(=O)CH₃, -CH₂C(=O)(4-metilpiperazinilo), -CH₂C(=O)OH, -CH₂C(=O)OCH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -(CH₂)₂-N(etilo)₂, -(CH₂)₂-NHC(=O)CH₃, -CH₂CN, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂-CF(CH₃)₂, -CH₂-CHOH-CF₃, -CH₂-CH(OCH₃)-CF₃, -CH₂C=CH₂, -CH₂C=CH, 4-morfolinilo, y -SO₂CH₃. En otra realización, dos (2) de Z¹, Z², y Z³ forman entre sí un grupo de fórmula -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-, en la que -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-, es un grupo de fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-, -O-, -NZ⁶-.

45 En otra realización, cualquiera de dos de Z¹, Z², y Z³ que se sitúan en átomos adyacentes pueden formar entre sí un enlace entre los átomos, cualquier Z₁ y Z₂ se pueden seleccionar independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, -NR⁴⁰R⁴¹, -OR⁷⁶, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heterocicloalquilo de 5-7 miembros-R⁴⁵, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆, -N(R⁷⁶)C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆-N(R⁷⁶)₂, -N(R⁷⁶)C(=O)alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, -N(R⁷⁶)C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -N(R⁷⁶)C(=O)-(cicloalquilo C₃₋₆), y -N(R⁷⁶)C(=O)O-alquilo C₁₋₆, R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆-OR⁷⁶, alquilo C₁₋₆-N(R⁷⁶)₂, y cicloalquilo C₃₋₆, R⁴⁵ se selecciona entre -OR⁷⁶, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁶ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, cualquier Z³ se puede seleccionar entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R^{45a}, alquilo C₁₋₆-(O-alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)alquilo C₁₋₆-R^{45b}, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros), -C(=O)-(heteroarilo 5-7 miembros), haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆-R^{45c}, -C(=O)O-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros-alquilo C₁₋₆), -C(=O)N(R⁶²)₂, haloalquilo C₁₋₆-OR⁶², alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, R^{45a} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C₁₋₆, fenilo, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OR⁶², -C(=O)-(heterocicloalquilo de 4-7 miembros), -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-7 miembros)-alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆-N(R⁶²)₂, -OP(=O)(OH)₂, -N(R⁶²)C(=O)alquilo C₁₋₆, -N(R⁶²)₂, fenilo, y -C=N, R^{45b} se selecciona entre -OR⁶², heterocicloalquilo de 5-7 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros-(R⁷⁹)_x, y -N(R⁶²)₂, R^{45c} se selecciona entre -OR⁶², fenilo y -N(R⁶²)₂, cada R⁶² y R⁶³ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, cada R⁷⁹ es = O, y x es 0, 1, o 2.

65 En otra realización, cada Z¹ y Z² se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, -NR⁴⁰R⁴¹, -OH, heterocicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 6 miembros-R⁴⁵, -NHC(=O)alquilo C₁₋₆, -NHC(=O)haloalquilo C₁₋₆, -NHC(=O)alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)-(heterocicloalquilo de 5 miembros), y -NHC(=O)O-alquilo C₁₋₆, cada R⁴⁰ y R⁴¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -

5 C(=O)cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)haloalquilo C₁₋₄, y -C(=O)alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, cada R⁴⁵ se selecciona independientemente entre -OH, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆, cada Z³ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R^{45a}, alquilo C₁₋₆-(O-alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros), -C(=O)alquilo C₁₋₆-(heterocicloalquilo de 5-6 miembros), -C(=O)-(heteroarilo de 5 miembros), -C(=O)alquilo C₁₋₆-(heteroarilo de 9 miembros-(R⁷⁹)₂), -C(=O)alquilo C₁₋₆-(heteroarilo de 5 miembros), -C(=O)alquilo C₁₋₆-NH₂, -C(=O)alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆-fenilo, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆ O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)O-(heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆), -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, haloalquilo C₁₋₆-OH, haloalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, cada R^{45a} se selecciona independientemente entre -OH, -O-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros-alquilo C₁₋₆, fenilo, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₄, -C(=O)OH, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -C(=O)-(heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆), -OC(=O)alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆-NH₂, -OP(=O)(OH)₂, -NHC(=O)alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)₂, fenilo, y -C≡N, cada R⁶² y R⁶³ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y cada R⁷⁹ es = O.

En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se definen de la siguiente manera:

- 20 (a) cualquiera de dos de Z¹, Z², y Z³ que se sitúan en átomos adyacentes pueden formar entre sí un enlace entre los átomos,
 (b) cualquier Z¹ y Z² se puede seleccionar independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, F, -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CHF₂, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH(CH₂)₂OH, -N(CH₃)(CH₂)₂OCH₃, -NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(=O)ciclopropilo, -NHC(=O)-(1-pirrolidinilo), -NHC(=O)OCH₃, 4-morfolinilo, 4-(4-metil-piperazin-1-ilo)piperidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, y 3-hidroxipiperidin-1-ilo,
 25 (c) cualquier Z³ se puede seleccionar independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₂F)₂, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(OCH₃)CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH(CH₂OCH₃)₂, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C≡N, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₃N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-fenilo, -(CH₂)₃-(4-morfolinilo), -(CH₂)₂-(4-morfolinilo), -(CH₂)₂-(1-pirrolidinilo), -CH₂-(2-oxazolilo), -CH₂-(1-metilimidazol-2-ilo), -CH₂-(1,4-dioxan-2-ilo), -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)-(4-metilpiperazinilo), -CH₂C(=O)-(4-morfolinilo), -CH₂C(=O)-(4-metilpiperazin-1-ilo), -CN₂C(=O)-(1-pirrolidinilo), -CH₂C(=O)-(1-azetidilo), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CH₂C(=O)OCH(CH₃)₂, -CH₂C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH₂-OC(=O)CH₃, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂NH₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂OP(=O)(OH)₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂CH₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)CH₂OCH₃, -C(=O)CH₂NH₂, -C(=O)CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)(NH₂)(CH₃)₂, -C(=O)CH₂-(1-pirrolidinilo), -C(=O)CH₂-(4-morfolinilo), -C(=O)CH₂-(2-ftalimidilo), -C(=O)(1,4-dioxan-2-ilo), -C(=O)-(1-imidazolilo), -C(=O)-(1-pirrolidinilo), C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)O(CH₂)₂, -C(=O)O-CH₂-fenilo, -C(=O)O(CH₂)₃N(CH₃)₂, -C(=O)O-(1-metilpiperidin-3-ilo), -C(=O)N(CH₃)₂, y -SO₂CH₃,
 30 (d) cualquier Z¹ y Z³ en átomos adyacentes puede formar entre sí un grupo de fórmula =N-CH=CH-, -CH=CH-CH=, -CH=CHCHN= o -C(CH₃)=CH-N=,
 (e) cualquier Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -NZ⁶, en la que Z⁶ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)ciclopropilo, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂C≡CH-, y -S(=O)₂CH₃, y
 35 (f) cualquier Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, o -O-.

En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se definen de la siguiente manera:

- 50 (a) cualquiera de dos de Z¹, Z², y Z³ que se sitúan en átomos adyacentes entre sí pueden formar un enlace entre los átomos,
 (b) cualquier Z¹ y Z² se puede seleccionar independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, F, -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CHF₂, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH(CH₂)₂OH, -N(CH₃)(CH₂)₂OCH₃, -NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CF₃, -NHC(=O)CH₂OCH₃, -NHC(=O)ciclopropilo, -NHC(=O)-(1-pirrolidinilo), -NHC(=O)OCH₃, 4-morfolinilo, 4-(4-metil-piperazin-1-ilo)piperidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, y 3-hidroxipiperidin-1-ilo,
 55 (c) cualquier Z³ se puede seleccionar independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₂F)₂, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(OCH₃)CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH(CH₂OCH₃)₂, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C≡N, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₃N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-fenilo, -(CH₂)₃-(4-morfolinilo), -(CH₂)₂-(4-morfolinilo), -(CH₂)₂-(1-pirrolidinilo), -CH₂-(2-oxazolilo), -CH₂-(1-metilimidazol-2-ilo), -CH₂-(1,4-dioxan-2-ilo), -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)-(4-metilpiperazinilo), -CH₂C(=O)-(4-morfolinilo), -CH₂C(=O)-(4-metilpiperazin-1-ilo), -CH₂C(=O)-(1-pirrolidinilo), -CH₂C(=O)-(1-azetidilo), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CH₂C(=O)OCH(CH₃)₂, -CH₂C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH₂-OC(=O)CH₃, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂NH₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂OP(=O)(OH)₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂CH₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C(=O)CH₃, -

- 5 C(=O)CF₃, -C(=O)CH₂OCH₃, -C(=O)CH₂NH₂, -C(=O)CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)C(NH₂)(CH₃)₂, -C(=O)CH₂-(1-pirrolidinilo), -C(=O)CH₂-(4-morfolinilo), -C(=O)CH₂-(2-ftalimidilo), -C(=O)(1,4-dioxan-2-ilo), -C(=O)-(1-imidazolilo), -C(=O)-(1-pirrolidinilo), -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -C(=O)O-CH₂-fenilo, -C(=O)O(CH₂)₃N(CH₃)₂, -C(=O)O-(1-metilpiperidin-3-ilo), -C(=O)N(CH₃)₂, y -SO₂CH₃,
 (d) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -CHZ¹-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂-, Z¹ y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula =N-CH=CH-,
 (e) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -NZ³-CH¹-C(=O)-CH₂-O-, Z¹ y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH=CH-CH=,
 10 (f) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -NZ³-CHZ¹-CH=CH-O-, Z¹ y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH=CH-CH=,
 (g) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -NZ³-CHA¹-CH₂-CH₂-CZ^{1a}Z^{2a}-, Z¹ y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH=CH-N= o -C(CH₃)=CH-N=, en la que Z^{1a} y Z^{2a} son H o son -CH₃,
 (h) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -NZ³-CHZ¹-CH₂-NH-CH₂- Z¹ y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH=CH-N=,
 15 (i) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -CHZ¹-CH₂-CH₂-CHZ²-CH₂-, Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -NZ⁶, en el que Z⁶ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)ciclopropilo, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
 (j) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -CHZ¹-CH₂-NZ^{3a}-CH₂-CHZ²-, Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH₂-, en la que Z^{3a} se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, y -S(=O)₂CH₃,
 20 (k) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -CHZ¹-CH₂-NZ^{3a}-CH₂-CHZ₂-, Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -O-, en la que Z^{3a} se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
 (l) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -CHZ¹-CH₂-NZ^{3a}-CH₂-CHZ₂-, Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH₂CH₂-, en la que Z^{3a} se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -CH₂CN, -C(=O)CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃,
 25 (m) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -CH₂O-CH₂-CHZ¹-NZ³-, Z¹ y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, y
 (n) cuando -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es -CH₂-CHZ¹-CH₂-CH₂-CHZ²-, Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -NZ⁶, en el que Z⁶ es -C(=O)OCH₂CH₃.

30 En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se definen de la siguiente manera:

- (a) cualquier Z¹ y Z² se puede seleccionar independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, F, -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, NHCH₂CF₃, NHCH₂CHF₂, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH(CH₂)₂OH, -N(CH₃)(CH₂)₂OCH₃, -NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CF₃, -NHC(=O)CH₂OCH₃, -NHC(=O)ciclopropilo, -NHC(=O)-(1-pirrolidinilo), -NHC(=O)OCH₃, 4-morfolinilo, 4-(4-metil-piperazin-1-ilo)piperidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, y 3-hidroxipiperidin-1-ilo,
 35 (b) cualquier Z³ se puede seleccionar independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₂F)₂, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(OCH₃)CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH(CH₂OCH₃)₂, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂C≡N, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₃N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-fenilo, -(CH₂)₃-(4-morfolinilo), -(CH₂)₂-(4-morfolinilo), -(CH₂)₂-(1-pirrolidinilo), -CH₂-(2-oxazolilo), -CH₂-(1-metilimidazol-2-ilo), -CH₂(1,4-dioxan-2-ilo), -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, -CH₂C(=O)N(CH₃)₂, -CH₂C(=O)NHCH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)(4-metilpiperazinilo), -CH₂C(=O)-(4-morfolinilo), -CH₂C(=O)-(4-metilpiperazin-1-ilo), -CH₂C(=O)-(1-pirrolidinilo), -CH₂C(=O)-(1-azetidilo), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CH₂C(=O)OCH(CH₃)₂, -CH₂C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -CH₂CH₂-OC(=O)CH₃, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂NH₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂OP(=O)(OH)₂, -(CH₂)₂OC(=O)CH₂CH₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂C≡CH, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)CH₂OCH₃, -C(=O)CH₂NH₂, -C(=O)CH₂N(CH₃)₂, -C(=O)C(NH₂)(CH₃)₂, -C(=O)CH₂-(1-pirrolidinilo), -C(=O)CH₂-(4-morfolinilo), -C(=O)CH₂-(2-ftalimidilo), -C(=O)(1,4-dioxan-2-ilo), -C(=O)-(1-imidazolilo), -C(=O)-(1-pirrolidinilo), -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -C(=O)O-CH₂-fenilo, -C(=O)O(CH₂)₃N(CH₃)₂, -C(=O)O-(1-metilpiperidin-3-ilo), -C(=O)N(CH₃)₂, y -SO₂CH₃,
 40 (c) cualquier Z¹ y Z² en átomos adyacentes pueden formar entre sí un grupo de fórmula =N-CH=CH-, -CH=CH-CH=, -CH=CH-N= o -C(CH₃)=CH-N=,
 45 (d) cualquier Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -NZ⁶, en la que Z⁶ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -C-H₂ciclopropilo, -CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)ciclopropilo, -CO₂CH₂CH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃, y
 50 (e) cualquier Z¹ y Z² pueden formar entre sí un grupo de fórmula -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, o -O-.

60 En otra realización, Z¹, Z², y Z³ se definen de la siguiente manera:

- (a) cualquier Z¹ y Z² se pueden seleccionar independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH, F, -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CHF₂, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH(CH₂)₂OH, -N(CH₃)(CH₂)₂OCH₃, -NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CF₃, -NHC(=O)CH₂OCH₃, -NHC(=O)ciclopropilo, -NHC(=O)-(1-pirrolidinilo), -NHC(=O)OCH₃, 4-morfolinilo, 4-(4-metil-piperazin-1-ilo)piperidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, y 3-hidroxipiperidin-1-ilo,
 65 (b) cualquier Z³ se puede seleccionar independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -

- 5 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $-\text{CH}_2$ -fenilo, $-(\text{CH}_2)_3$ -(4-morfolinilo), $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-morfolinilo), $-(\text{CH}_2)_2$ -(1-pirrolidinilo), $-\text{CH}_2$ -(2-oxazolilo), $-\text{CH}_2$ -(1-metilimidazol-2-ilo), $-\text{CH}_2$ -(1,4-dioxan-2-ilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -(4-metilpiperazinilo), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -(4-morfolinilo), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -(4-metilpiperazin-1-ilo), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -(1-pirrolidinilo), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -(1-azetidínilo), $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -(1-pirrolidinilo), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -(4-morfolinilo), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -(2-ftalimidilo), $-\text{C}(\text{O})$ -(1,4-dioxan-2-ilo), $-\text{C}(\text{O})$ -(1-imidazolilo), $-\text{C}(\text{O})$ -(1-pirrolidinilo), $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-CH}_2$ -fenilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(1-metilpiperidin-3-ilo), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
 10 (c) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{CHZ}^1\text{-NZ}^3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, Z^1 y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $=\text{N-CH}=\text{CH}$ -,
 15 (d) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{NZ}^3\text{-CHZ}^1\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-O}$ -, Z^1 y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{CH}=\text{CH-CH}=\text{CH}$ -,
 (e) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{NZ}^3\text{-CHZ}^1\text{-CH}=\text{CH-O}$ -, Z^1 y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{CH}=\text{CH-CH}=\text{CH}$ -,
 20 (f) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{NZ}^3\text{-CHA}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CZ}^{1a}\text{-Z}^{2a}$ -, Z^1 y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{CH}=\text{CH-N}=\text{O}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-N}=\text{O}$, en la que Z^{1a} y Z^{2a} son H o son $-\text{CH}_3$,
 (g) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{NZ}^3\text{-CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$, Z^1 y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{CH}=\text{CH-N}=\text{O}$ -,
 25 (h) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHZ}^2\text{-CH}_2\text{-}$, Z^1 y Z^2 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{NZ}^6$ -, en el que Z^6 se selecciona entre H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})$ ciclopropilo, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 (i) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-NZ}^{3a}\text{-CH}_2\text{-CHZ}^2\text{-}$, Z^1 y Z^2 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{-}$, en el que Z^{3a} se selecciona entre H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 30 (j) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-NZ}^{3a}\text{-CH}_2\text{-CHZ}^2\text{-}$, Z^1 y Z^2 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{O-}$, en la que Z^{3a} se selecciona entre H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 (k) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-NZ}^{3a}\text{-CH}_2\text{-CHZ}^2\text{-}$, Z^1 y Z^2 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, en la que Z^{3a} se selecciona entre H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 35 (l) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CHZ}^1\text{-NZ}^3$ -, Z^1 y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, y
 (m) cuando $-\text{A}^1\text{-A}^2\text{-A}^3\text{-A}^4\text{-A}^5$ - es $-\text{CH}_2\text{-CHZ}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHZ}^2\text{-}$, Z^1 y Z^2 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-\text{NZ}^6$ -, en la que Z^6 es $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

40 En otra realización, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que cuando dos de R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno, y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ (cicloalquilo C_{4-7}), $-\text{O}$ (arilo C_{6-15}), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, alquilo C_{1-2} , alquilo $\text{C}_{1-2}\text{-OR}^{30}$, alquilo $\text{C}_{1-2}\text{-NR}^{32}\text{R}^{33}$, fluoroalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-5} , alquino C_{2-5} , arilo C_{6-15} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros que contiene N, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{nR}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, y $-\text{OCF}_3$, entonces, al menos una de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 o A^5 no se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 45 (a) $-\text{CX}^1\text{X}^2$ -, en el que X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
 (b) $-\text{O}$ -,
 (c) $-\text{S}$ -,
 50 (d) $-\text{S}(\text{O})$ -,
 (e) $-\text{S}(\text{O})_2$ -,
 (f) $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ -,
 (g) $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{arilo } \text{C}_{6-15})$ -,
 (h) $-\text{N}(\text{SO}_1\text{-alquilo } \text{C}_{1-6})$ -, y
 55 (i) $-\text{N}(\text{S}(\text{O})_2\text{arilo})$ -.

60 En otra realización, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que cuando dos de R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno, y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ (cicloalquilo C_{4-7}), $-\text{O}$ (arilo C_{6-15}), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, alquilo C_{1-2} , alquilo $\text{C}_{1-2}\text{-OR}^{30}$, alquilo $\text{C}_{1-2}\text{-NR}^{32}\text{R}^{33}$, fluoroalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-5} , alquino C_{2-5} , arilo C_{6-15} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros que contiene N, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{nR}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, y $-\text{OCF}_3$, entonces A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 no forman un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{-N}(\text{X})\text{-(CH}_2)_n$ -, en la que:

- 65 (a) los grupos metileno del resto $-(\text{CH}_2)_m\text{-N}(\text{X})\text{-(CH}_2)_n$ - se sustituyen opcionalmente independientemente por uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} ,
 (b) X se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y arilo C_{6-15} ,

- (c) m y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2, 3, y 4, con la condición de que $m + n = 4$, y
 (d) cualquier grupo metileno en el resto $-(CH_2)_m-N(X)-(CH_2)_n-$ que es adyacente al átomo de nitrógeno del resto $-(CH_2)_m-N(X)-(CH_2)_n-$ se puede reemplazar por un grupo carbonilo.

5 En otra realización, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que cuando dos de R^3 , R^4 , y R^5 son independientemente hidrógeno, flúor o cloro, y el otro se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, $-OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $NR^{30}R^{31}$, alquilo C_{1-2} , alquilo $C_{1-2}OR^{30}$, alquilo $C_{1-2}NR^{32}R^{33}$, haloalquilo C_{1-2} , alqueno C_{2-5} , alquino C_{2-5} , arilo C_{6-15} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros que contiene N, $-CN$, $-S(=O)nR^{30}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$, $-NR^{30}C(=O)R^{31}$, $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, y $NR^{30}S(=O)_2R^{31}$, entonces al menos uno de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , o A^5 no es:

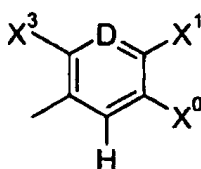
- 10 (a) $-CX^1X^2-$, en el que X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
 (b) $-O-$,
 15 (c) $-S-$,
 (d) $-S(O)-$,
 (e) $-S(O)_2-$, o
 (f) $-N(X^3)-$, en el que X^3 es H, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)H$, $-C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-CN$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ alquilo C_{1-6} , o $-C(=O)CF_3$,
 20 (g) $-N(C(=O)$ arilo $C_{6-15})-$,
 (h) $-N(SO_2$ alquilo $C_{1-6})-$, o
 (i) $N(S(O)_2$ arilo)-.

25 En otra realización, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que ninguno de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 es $-O-$ cuando cualquiera de las siguientes (a) o (b) sea verdadera:

- 30 (a) R^3 y R^5 son hidrógeno, y R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}NR^{42}R^{43}$, haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , heteroarilo 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, $-S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, OCH_2F , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NHOH$, $-NR^2OC(=O)$ alquilo, y $-N$ (alquilo $C_{1-6})C(=O)NR^{42}R^{43}$, o
 (b) R^3 y R^5 son hidrógeno, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}NR^{42}R^{43}$, haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , heteroarilo 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, $-S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, OCH_2F , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NHOH$, $-NR^2OC(=O)$ alquilo, y $-N$ (alquilo $C_{1-6})C(=O)NR^{42}R^{43}$, y R^2 es un grupo de fórmula

35

40



45

que tiene sustituyentes como se define en cualquiera de las siguientes (i) o (ii):

- (i) D es $=CX^2-$, y cualquiera de las siguientes (A)-(D) es verdadera:

50

- (A) X^1 y X^2 forman entre sí con los átomos de C a los que se unen un residuo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5-15 miembros, en el que el residuo heterocíclico comprende 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o
 (B) X^1 y X^2 forman entre sí un resto de fórmula $-C(CH_3)=CH-O-$, $-CH=CH-NH-$, o $-N=C(CH_3)-C(CH_3)=N-$, o
 (C) X^1 y X^2 forman entre sí un resto de fórmula $-CH=N-NH-$ y X^3 es $-SO_2NR^{22}R^{23}$, o
 55 (D) X^2 es $-O-$ fluoroalquilo C_{1-5} que comprende 2 a 5 átomos de flúor, $-N(CH_3)_2$, o $-O$ alquilo C_{1-4} , o

55

- (ii) D es $=N-$, y cualquiera de las siguientes (A)-(D) es verdadera:

60

- (A) cada uno de X^0 , X^1 , X^2 , y X^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}OH$, alquilo $C_{1-6}O$ alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}NR^{22}R^{23}$, haloalquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-8} , o
 (B) cada uno de X^1 , X^2 , y X^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-NO_2$, $-O$ alquilo C_{1-6} , $-O$ alquino C_{1-6} , $-O$ haloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ alquilo C_{2-6} , $-C(=O)O$ alquilo C_{2-6} , $-C(=O)OH$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)$ (alquilo $C_{1-6}OH)R^{20}$, $-NR^{20}R^{21}$, alquilo $C_{1-6}NR^{22}R^{23}$, haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros-OH, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-Oalquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NHOH$, y $-N$ (alquilo $C_{1-6})C(=O)$ alquilo C_{1-6} , o

65

(C) X^1 y X^2 forman junto con los átomos de C a los que se unen arilo C_{6-15} o un residuo heteroarilo de 5-10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que el arilo C_{6-15} o residuo heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -NO₂, -CN, -COOH, -C(=O)NH₂, -NR²⁰R²¹, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros, o

(D) X^1 y X^2 forman junto con los átomos de C a los que se unen un grupo carbocíclico de 5-15 miembros no aromático o resto heterocíclico, en el que el resto heterocíclico comprende 1-5 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, y en el que el residuo carbocíclico o heterocíclico se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -NO₂, -CN, -COOH, -C(=O)NH₂, -NR²⁰R²¹, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 3-7 miembros, fenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

En otra realización, las siguientes (a) y (b) son verdaderas:

- (a) dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 forman entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}-$; y
 (b) al menos uno de A^6 , A^7 , A^8 , A^9 , y A^{10} no es un enlace.

En otra realización, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que cuando R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno, entonces A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 no forman entre sí un grupo de fórmula -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-. En otra realización, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 no forman entre sí un grupo de fórmula -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-. En otra realización, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que al menos uno de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y A^5 sea -S(=O)-. En otra realización, Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que al menos uno de Z^1 , Z^2 , o Z^3 sea -NO₂, alquilo C_{1-6} -NR⁴²R⁴³, alquilo C_{1-6} -CN, haloalquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, -OCHF₂, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, -OC(=O)R⁴⁰, -OC(=O)NR⁴²R⁴³, NR⁴⁰C(=O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(=O)OR⁴¹, -NR⁴⁰S(=O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(=O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴⁰SO₂NR⁴²R⁴³, o -SCF₃.

En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halógeno y -OH. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros-(R⁷⁹)_x, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -N(R⁷⁶)₂, y -OR⁷⁶. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , R^{79} es =O, y x es 0, 1, ó 2. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros-(R⁷⁹)_x, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -N(R⁷⁶)₂, y -OR⁷⁶, en el que cada R^{76} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , y R^{79} es =O. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por -OH, alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-6} o -OH. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C_{1-6} o -OH. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , y fluoroalquilo C_{1-6} . En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , heteroarilo 5-15 miembros, haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-10 miembros, haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 5-10 miembros. En otra realización, R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H,

alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5 miembros, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 6 miembros. En otra realización, R⁴⁰ y R⁴¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -(CH₂)₂OH, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -C(NH₂)(CH₃)₂, -(CH₂)₃N(CH₃)₂, -CH₂-(pirrolidinilo), -CH₂-(morfolinilo), -CH₂-(ftalimidilo), -CH₂-fenilo, -ciclopropilo, pirrolidinilo, 1,4-dioxanilo, pirrolidinilo, 1-metilpiperidinilo, imidazolilo, y -OCH₃. En otra realización, R⁴⁰ y R⁴¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -(CH₂)₂OH, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -C(NH₂)(CH₃)₂, -(CH₂)₃N(CH₃)₂, -CH₂-(1-pirrolidinilo), -CH₂-(4-morfolinilo), -CH₂-(2-ftalimidilo), -CH₂-fenilo, ciclopropilo, 1-pirrolidinilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1-pirrolidinilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, 1-imidazolilo, y -OCH₃. En otra realización, R⁴⁰ y R⁴¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, metilo, imidazolilo, -CF₃, ciclopropilo, (4-metilpiperazinilo), y 4-morfolinilo. En otra realización, R⁴⁰ y R⁴¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆.

En otra realización, R⁴² y R⁴³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH; o R⁴² y R⁴³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH. En otra realización, R⁴² y R⁴³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R⁴² y R⁴³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros en el que el grupo heterocicloalquilo de 5-15 miembros o grupo heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁴² y R⁴³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R⁴² y R⁴³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros en el que el grupo heterocicloalquilo de 5-15 miembros o grupo heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁴² y R⁴³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros; o R⁴² y R⁴³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros. En otra realización, R⁴² y R⁴³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH. En otra realización, R⁴² y R⁴³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁴² y R⁴³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆.

En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, =O, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅-(R⁷⁷)_x, heteroarilo de 5-15 miembros-(R⁷⁷)_x, cicloalquilo C₃₋₁₀-(R⁷⁷)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R⁷⁷)_x, pseudohalógeno, -S(=O)NR⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, -OC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR⁶²R⁶³, -OP(=O)(OH)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰S(=O)₂NR⁶²R⁶³, y -SCF₃, en el que R⁷⁷ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)NR⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, -OC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR⁶²R⁶³, -OP(=O)(OH)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³, NR⁶⁰S(=O)₂NR⁶²R⁶³, y -SCF₃, en donde R⁷⁷ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅-(R⁷⁷)_x, heteroarilo de 5-15 miembros-(R⁷⁷)_x, cicloalquilo C₃₋₁₀-(R⁷⁷)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R⁷⁷)_x, pseudohalógeno, -S(=O)NR⁶⁰, -OC(=O)R⁶⁰, -OP(=O)(OH)₂, y -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, en el que R⁷⁷ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -C(=O) (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), -C(=O) (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₆, -CO₂R^{62a}, -CO₂-alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR^{62a}R^{63a}, -NR^{62a}R^{63a}, alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros -(alquilo C₁₋₆)_x, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 3-10 miembros-(alquilo C₁₋₆)_x, -C≡N, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆-NR^{62a}R^{63a}, -OP(=O)(OH)₂, y -NHC(=O)alquilo C₁₋₆, en el que cada R^{62a} y R^{63a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y cada X se selecciona independientemente entre 0 y 1. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -C(=O) (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -C(=O) (heterocicloalquilo de 6 miembros)-alquilo C₁₋₆, -CO₂R^{62a}, -CO₂R^{62a}, -CO₂-alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)NR^{62a}R^{63a}, -N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5

miembros-(alquilo C₁₋₆)_x, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-(alquilo C₁₋₆)_x, -C=N, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆, -OC(=O)alquilo C₁₋₆-NH₂, -OP(=O)(OH)₂, y -NHC(=O)alquilo C₁₋₆, en donde cada R^{62a} y R^{63a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y cada x se selecciona independientemente entre 0 y 1. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR^{62R}⁶³, -NR^{60R}⁶¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, -CN, -S(=O)₂nR⁶⁰, -S(=O)₂NR^{62R}⁶³, -OCF₃, -OC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR^{62R}⁶³, -NR^{60C}(=O)R⁶¹, -NR^{60C}(=O)OR⁶¹, -NR^{60S}(=O)2R⁶¹, y -NR^{60C}(=O)NR^{62R}⁶³. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR^{62R}⁶³, -NR^{60R}⁶¹, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -CN, -S(=O)₂R⁶⁰, -S(=O)₂NR^{62R}⁶³, -OCF₃, -NR^{60C}(=O)R⁶¹, -NR^{60C}(=O)OR⁶¹, y -NR^{60S}(=O)2R⁶¹. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OR⁶¹, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR^{62R}⁶³, -NR^{60R}⁶¹, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, ciclopropilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -CN, -S(=O)₂NR^{62R}⁶³, -OC(=O)R⁶⁰, -NR^{60C}(=O)R⁶¹, y -NR^{60S}(=O)2R⁶¹. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR^{62R}⁶³, -NR^{60R}⁶¹, ciclopropilo, -CN, y -OC(=O)R⁶⁰. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre -CH₃, F, -OH, -OCH₃, -C≡N, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₂)₂, ciclopropilo, fenilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo, oxazolilo, 1-metilimidazolilo, 1,4-dioxanilo, -NHC(=O)CH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)-(4-morfolinilo), -C(=O)-(4-metilpiperazinilo), -C(=O)-(pirrolidinilo), -C(=O)-(azetidino), -CO₂H, -CO₂Me, -C(=O)OCH(CH₃)₂, C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -OC(=O)CH₃, -OC(=O)CH₂NH₂, -OC(=O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -OP(=O)(OH)₂, -OC(=O)CH₂CH₃, y -SO₂CH₃. En otra realización, R⁴⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre -CH₃, F, -OH, -OCH₃, -C≡N, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₂)₂, ciclopropilo, fenilo, 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 2-oxazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, -NHC(=O)CH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)-(4-morfolinilo), -C(=O)-(4-metil-piperazin-1-ilo), -C(=O)-(1-pirrolidinilo), -C(=O)-(1-azetidino), -CO₂H, -CO₂Me, -C(=O)OCH(CH₃)₂, -C(=O)O(CH₂)₂OCH₃, -OC(=O)CH₃, -OC(=O)CH₂NH₂, -OC(=O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -OP(=O)(OH)₂, -OC(=O)CH₂CH₃, y -SO₂CH₃. En otra realización, A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, y A¹⁰ se seleccionan independientemente entre un enlace, -CZ^{4Z5}-, -NZ⁶-, y -O-. En otra realización, A⁶ es -CZ^{4Z5}-, -NZ⁶-, o -O-, A⁷, A⁸, y A⁹ son independientemente un enlace o -CZ^{1Z2}-, y A¹⁰ es un enlace. En otra realización, A⁶ es -CH₂-, -NZ⁶-, o -O-, A⁷, A⁸, y A⁹ son independientemente un enlace o -CH₂-, y A¹⁰ es un enlace. En otra realización, A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, y A¹⁰ es un grupo de fórmula -NZ⁶-CZ^{4Z5}-CZ^{4Z5}-, -CZ^{4Z5}-CZ^{4Z5}-NZ⁶-, -CZ^{4Z5}-, -CZ^{4Z5}-CZ^{4Z5}-, -CZ^{4Z5}-CZ^{4Z5}-CZ^{4Z5}-, -CZ^{4Z5}-CZ^{4Z5}-CZ^{4Z5}-, -O-, o -NZ⁶-. En otra realización, -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-es un grupo de fórmula =N-CH=CH-, -CH=CH-CH=, -CH=CH-N=, -C(CH₃)=CH-N=, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-, o -NZ⁶-, en la que Z⁶ se selecciona entre H, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂CH₂OCH₃, -C(=O)ciclopropilo, -C(=O)OCH₂CH₃, -CH₂C≡CH, y -S(=O)₂CH₃. En otra realización, -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰- es un grupo de fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-, -O-, o -NZ⁶-.

En otra realización Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
- (ii) cualquiera de Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR⁵⁰, -C(=O)R⁵⁰, -C(=O)OR⁵⁰, -C(=O)NR^{52R}⁵³, -NR^{50R}⁵¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R⁵⁰, alquilo C₁₋₆-OR⁵⁰, alquilo C₁₋₆-C(=O)OR⁵⁰, alquilo C₁₋₆-NR^{52R}⁵³, alquilo C₁₋₆-CN, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)₂nR⁵⁰, -S(=O)₂NR^{52R}⁵³, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R⁵⁰, -OC(=O)NR^{52R}⁵³, -NR^{50C}(=O)R⁵¹, -NR^{50C}(=O)OR⁵¹, NR^{50S}(=O)₂R⁵¹, -NR^{50C}(=O)NR^{52R}⁵³, -NR^{50S}(=O)₂NR^{52R}⁵³, y -SCF₃.

En otra realización Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
- (ii) cualquiera de Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR⁵⁰, -C(=O)R⁵⁰, -C(=O)OR⁵⁰, -C(=O)NR^{52R}⁵³, -NR^{50R}⁵¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R⁵⁰, alquilo C₁₋₆-OR⁵⁰, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)₂nR⁵⁰, -S(=O)₂NR^{52R}⁵³, -NHOH, -OC(=O)R⁵⁰, -OC(=O)NR^{52R}⁵³, -NR^{50C}(=O)R⁵¹, -NR^{50C}(=O)OR⁵¹, NR^{50S}(=O)₂R⁵¹, y -NR^{50C}(=O)NR^{52R}⁵³.

En otra realización Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
- (ii) cualquiera de Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR⁵⁰, -C(=O)R⁵⁰, -C(=O)OR⁵⁰, -C(=O)NR^{52R}⁵³, -NR^{50R}⁵¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-R⁵⁰, alquilo C₁₋₆-OR⁵⁰, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)₂nR⁵⁰, -S(=O)₂NR^{52R}⁵³, -NR^{50C}(=O)R⁵¹, -NR^{50C}(=O)OR⁵¹, y -NR^{50S}(=O)₂R⁵¹.

En otra realización Z^4 , Z^5 , y Z^6 se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
 5 (ii) cualquiera de Z^4 , Z^5 , y Z^6 se puede seleccionar independientemente entre H, $-C(=O)R^{50}$, $-C(=O)OR^{50}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-R^{50}$, alquilo $C_{1-6}-OR^{50}$, alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_nR^{50}$.

En otra realización Z^4 , Z^5 , y Z^6 se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 10 (ii) cualquier Z^4 y Z^5 se puede seleccionar independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , y
 (iii) cualquier Z^6 se puede seleccionar independientemente entre H, $-C(=O)R^{50}$, $-C(=O)OR^{50}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-R^{50}$, alquilo $C_{1-6}-OR^{50}$, y $-S(=O)_nR^{50}$.

En otra realización Z^4 , Z^5 , y Z^6 se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
 20 (ii) cualquier Z^4 , Z^5 , y Z^6 se pueden seleccionar independientemente entre H, $-C(=O)-(cicloalquilo C_{3-6})$, $-C(=O)O-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-(cicloalquilo C_{3-6})$, alquilo $C_{1-6}-O-$ alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} .

En otra realización, Z^4 , Z^5 , y Z^6 se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 25 (ii) cualquier Z^4 se puede seleccionar independientemente entre H y alquilo C_{1-6} , y
 (iii) cualquier Z^6 se puede seleccionar independientemente entre H, $-C(=O)-(cicloalquilo C_{3-6})$, $-C(=O)O-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-(cicloalquilo C_{3-6})$, alquilo $C_{1-6}-O-$ alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} .

En otra realización, Z^4 , Z^5 , y Z^6 se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y
 35 (ii) cualquier Z^4 , Z^5 , y Z^6 se puede seleccionar independientemente entre H, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2-$ ciclopropilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-$ ciclopropilo, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, y $-S(=O)_2CH_3$.

En otra realización, Z^4 , Z^5 , y Z^6 se definen de la siguiente manera:

- (i) cuando cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , y Z^6 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
 40 (ii) cualquier Z^4 y Z^5 se puede seleccionar independientemente entre H y $-CH_3$, y
 (iii) cualquier Z^6 se puede seleccionar independientemente entre H, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2-$ ciclopropilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)ciclopropilo$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, y $-S(=O)_2CH_3$.

En otra realización, Z^4 , Z^5 , y Z^6 se seleccionan independientemente entre H, $-C(=O)R^{50}$, $-C(=O)OR^{50}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-R^{50}$, alquilo $C_{1-6}-OR^{50}$, alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_nR^{50}$. En otra realización, Z^4 , Z^5 , y Z^6 se seleccionan independientemente entre H, $-C(=O)cicloalquilo C_{3-6}$, $-C(=O)O-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-(cicloalquilo C_{3-6})$, alquilo $C_{1-6}-O-$ alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} . En otra realización, Z^4 , Z^5 , y Z^6 se seleccionan independientemente entre H, $-C(=O)ciclopropilo$, $-CO_2CH_2CH_3$, etilo, isopropilo, *sec*-butilo, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2-$ ciclopropilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, y $-S(=O)_2CH_3$. En otra realización, Z^4 y Z^5 son H, y Z^6 se selecciona entre H, $-C(=O)R^{50}$, $-C(=O)OR^{50}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-R^{50}$, alquilo $C_{1-6}-OR^{50}$, alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_nR^{50}$. En otra realización, Z^4 y Z^5 son H, y Z^6 se selecciona entre H, $-C(=O)cicloalquilo C_{3-6}$, $-C(=O)O-$ alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-(cicloalquilo C_{3-6})$, alquilo $C_{1-6}-O-$ alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_2-$ alquilo C_{1-6} . En otra realización, Z^4 y Z^5 son H, y Z^6 se selecciona entre H, $-C(=O)ciclopropilo$, $-CO_2CH_2CH_3$, etilo, isopropilo, *sec*-butilo, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2-$ ciclopropilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, y $-S(=O)_2CH_3$.

En otra realización, A^6 , A^7 , A^8 , A^9 , y A^{10} se definen según cualquiera de las realizaciones anteriores, excepto que al menos uno de A^6 , A^7 , A^8 , A^9 , y A^{10} no sea un enlace.

En otra realización, R^{50} y R^{51} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-10} . En otra realización, R^{50} y R^{51} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} . En otra realización, R^{50} y R^{51} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-6} y ciclopropilo. En otra realización, R^{50} y R^{51} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H,

alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R⁵⁰ y R⁵¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R⁵⁰ y R⁵¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R⁵⁰ y R⁵¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R⁵⁰ y R⁵¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁵⁰ y R⁵¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R⁵⁰ y R⁵¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 5-10 miembros. En otra realización, R⁵⁰ y R⁵¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁵⁰ y R⁵¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre -CH₃, -CH₂CH₃, y ciclopropilo.

En otra realización, R⁵² y R⁵³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R⁵² y R⁵³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros en el que el grupo heterocicloalquilo de 5-15 miembros o grupo heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁵² y R⁵³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R⁵² y R⁵³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo de 5-15 miembros o grupo heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁵² y R⁵³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros; o R⁵² y R⁵³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros. En otra realización, R⁵² y R⁵³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH. En otra realización, R⁵² y R⁵³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈. En otra realización, R⁵² y R⁵³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁵² y R⁵³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, y ciclopropilo.

En otra realización, R⁵⁵ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, =O, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅-(R⁷⁷)_x heteroarilo de 5-15 miembros-(R⁷⁷)_x, cicloalquilo C₃₋₁₀-(R⁷⁷)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R⁷⁷)_x, pseudohalógeno, -S(=O)NR⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR⁶²R⁶³, -OP(=O)(OH)₂, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR₆₀C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰S(=O)₂NR⁶²R⁶³, y -SCF₃, en el que R⁷⁷ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁵⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, =O, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, -CN, -S(=O)NR⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCF₃, -OC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, y -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³. En otra realización, R⁵⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -CN, -S(=O)NR⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, -OCF₃, NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, y -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³. En otra realización, R⁵⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre halógeno, -OR⁶⁰, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y ciclopropilo. En otra realización, R⁵⁵ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre -OR⁶⁰ y ciclopropilo.

En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-15, en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -N(R⁷⁶)₂, y -OR⁷⁶. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más

5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -NH₂, -OH, y -O-alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-NH₂, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, y fluoroalquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 5-10 miembros. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, 4-morfolinilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidino, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂NH₂, y -CH(NH₂)CH(CH₃)₂.

25 En otra realización, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH; o R⁶² y R⁶³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH. En otra realización, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R⁶² y R⁶³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH; o R⁶² y R⁶³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo de 5-15 miembros o grupo heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆. En otras realizaciones, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros; o R⁶² y R⁶³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros. En otra realización, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por -OH. En otra realización, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₈. En otra realización, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆. En otra realización, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y -CH₃. En otra realización, R⁶² y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, y ciclopropilo.

55 En otra realización, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, R²¹, R³⁰, R³¹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, R²¹, R³⁰, R³¹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, R²¹, R³⁰, R³¹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por alquilo C₁₋₆ o -OH. En otra realización, R¹⁰, R¹¹, R²⁰, R²¹, R³⁰, R³¹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁶⁰ y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C₁₋₆, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, R¹⁰, R¹¹, R²⁰,

$R^{21} R^{30} R^{31}, R^{40} R^{41}, R^{50}, R^{51}, R^{60}$ y R^{61} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

En otra realización, $R^{12}, R^{13}, R^{22}, R^{23}, R^{32}, R^{33}, R^{42}, R^{43}, R^{12}, R^{33}, R^{62}$, y R^{63} , en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por -OH, alquilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por OH; o $R^{12}, R^{13}, R^{22}, R^{23}, R^{32}, R^{33}, R^{42}, R^{43}, R^{12}, R^{33}, R^{62}$, y R^{63} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 5-15 miembros pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} . En otra realización $R^{12}, R^{13}, R^{22}, R^{23}, R^{32}, R^{33}, R^{42}, R^{43}, R^{12}, R^{33}, R^{62}$, y R^{63} , en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por OH; o $R^{12}, R^{13}, R^{22}, R^{23}, R^{32}, R^{33}, R^{42}, R^{43}, R^{12}, R^{33}, R^{62}$, y R^{63} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que el grupo heterocicloalquilo o grupo heteroarilo de 5-15 miembros pueden sustituirse opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} . En otra realización, $R^{12}, R^{13}, R^{22}, R^{23}, R^{32}, R^{33}, R^{42}, R^{43}, R^{12}, R^{33}, R^{62}$, y R^{63} , en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros; o $R^{12}, R^{13}, R^{22}, R^{23}, R^{32}, R^{33}, R^{42}, R^{43}, R^{12}, R^{33}, R^{62}$, y R^{63} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros. En otra realización, $R^{12}, R^{13}, R^{22}, R^{23}, R^{32}, R^{33}, R^{42}, R^{43}, R^{12}, R^{33}, R^{62}$, y R^{63} , en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por -OH, haloalquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros. En otra realización, $R^{12}, R^{13}, R^{22}, R^{23}, R^{32}, R^{33}, R^{42}, R^{43}, R^{12}, R^{33}, R^{62}$, y R^{63} , en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-6} .

En otra realización, n en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0 y 2. En otra realización, n es 2.

En otra realización, x en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, y 4. En otra realización, x en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, y 3. En otra realización, x en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, y 2. En otra realización, x en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0 y 1. En otra realización, x es 0. En otra realización, x es 1.

Según la presente invención, cualquier combinación de las formas de realización anteriormente citadas se pueden combinar para definir las variables $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{25}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{35}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{55}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$, n y x en el compuesto de fórmula I o II. Por lo tanto, la invención presente proporciona un compuesto de fórmula I o II y sus sales farmacéuticamente aceptables en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{25}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{35}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{55}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$, n y X se seleccionan independientemente según cualquiera de las realizaciones anteriormente citadas. En otras palabras, la presente invención incluye un compuesto de fórmula I o II y sus sales farmacéuticamente aceptables en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{25}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{35}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{55}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$, n y x se definen mediante cualquier combinación de las definiciones más amplias y más precisas de estas variables según las citadas en cualquiera de las realizaciones anteriores. Por ejemplo, se incluyen dentro del alcance de la presente invención compuestos de fórmula I o II y sus sales farmacéuticamente aceptables en las que

R^1 es cloro;

R^2 es un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-15} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, y heteroarilo de 5-15 miembros, en donde el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-NO_2$, $-OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}R^{21}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{25})_x$, arilo $C_{6-15}-(R^{25})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros $-(R^{25})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{25})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros $-(R^{25})_x$, pseudohalógeno, $-S(=O)NR^{20}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $NHOH$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{20}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{20}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, y $-SCF_3$;

R^3, R^4 , y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, NO_2 , $-OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{35})_x$, arilo $C_{6-15}-(R^{35})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros $-(R^{35})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{35})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros $-(R^{35})_x$, pseudohalógeno, $-S(=O)NR^{30}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $NHOH$, $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{30}C(=O)R^{31}$, $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{30}S(=O)_2R^{31}$, $-NR^{30}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{30}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, y $-SCF_3$;

A^1, A^2, A^3, A^4 , y A^5 son cada uno independientemente $-CZ^1Z^2$, $-C(=O)-$, NZ^3 , $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, o $-O-$, en el que:

- (a) cuando cualquiera de dos de Z^1, Z^2 , y Z^3 se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,
- (b) cualquier de Z^1, Z^2 , y Z^3 puede seleccionarse independientemente entre H, halógeno, $-NO_2$, $-OR^{40}$, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo $C_{1-6}-(R^{45})_x$, arilo $C_{6-15}-(R^{45})_x$, heteroarilo de 5-15 miembros $-(R^{45})_x$, cicloalquilo $C_{3-10}-(R^{45})_x$, heterocicloalquilo de 3-15 miembros $-(R^{45})_x$, pseudohalógeno, -

S(=O)NR⁴⁰, -S(=O)₂NR⁴²R⁴³, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R⁴⁰, -OC(=O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴⁰C(=O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(=O)OR⁴¹, -NR⁴⁰S(=O)₂R⁴¹, -NR⁴⁰C(=O)NR⁴²R⁴³, -NR⁴⁰S(=O)₂NR⁴²R⁴³, y SCF₃, y (c) cualquiera de dos de Z¹, Z², y Z³ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-A¹⁰-, en el que A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, y A¹⁰ se seleccionan independientemente entre un enlace, -CZ⁴Z⁵-, -C(=O)-, -NZ⁶-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, o -O-, en el que:

(i) cuando cualquiera de dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, y Z⁶ se sitúan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y

(ii) cualquiera de Z⁴, Z⁵, y Z⁶ puede seleccionarse independientemente entre H, halógeno, NO₂, -OR⁵⁰, -C(=O)R⁵⁰, -C(=O)OR⁵⁰, -C(=O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵⁰R⁵¹, alquilo C₁₋₆-(R⁵⁵)_x, arilo C₆₋₁₅-(R⁵⁵)_x, heteroarilo de 5-15 miembros-(R⁵⁵)_x, cicloalquilo C₃₋₁₀-(R⁵⁵)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R⁵⁵)_x, pseudohalógeno, -S(=O)NR⁵⁰, -S(=O)₂NR⁵²R⁵³, OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R⁵⁰, -OC(=O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵⁰C(=O)R⁵¹, -NR⁵⁰C(=O)OR⁵¹, -NR⁵⁰OS(=O)₂R⁵¹, -NR⁵⁰C(=O)NR⁵²R⁵³, -NR⁵⁰S(=O)₂NR⁵²R⁵³, y -SCF₃;

R²⁵, R³⁵, R⁴⁵, y R⁵⁵ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR⁶⁰, -C(=O)R⁶⁰, -C(=O)OR⁶⁰, -C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰R⁶¹, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)NR⁶⁰, -S(=O)₂NR⁶²R⁶³, OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NHOH, -OC(=O)R⁶⁰, -OC(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰C(=O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)OR⁶¹, -NR⁶⁰S(=O)₂R⁶¹, -NR⁶⁰C(=O)NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁰S(=O)₂NR⁶²R⁶³ y -SCF₃;

R¹⁰, R¹¹, R²⁰, R²¹, R³⁰, R³¹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁶⁰, y R⁶¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH;

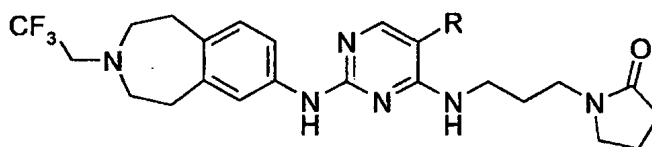
R¹², R¹³, R²², R²³, R³², R³³, R⁴², R⁴³, R⁵², R⁵³, R⁶², y R⁶³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH;

o R¹², R¹³, R²², R²³, R³², R³³, R⁴², R⁴³, R⁵², R⁵³, R⁶², y pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH;

n en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, y 2; y x en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6;

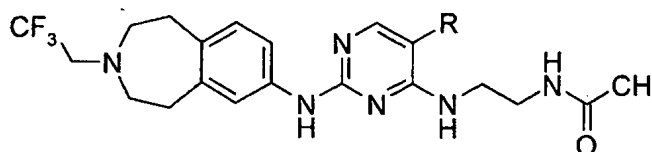
con la condición de que el compuesto no sea:

(a)



en el que R =Cl; o

(b)



en el que R=Cl.

Según otro ejemplo, también se incluyen dentro del alcance de la presente invención compuestos de fórmula I o II y sus sales farmacéuticamente aceptables en las que R¹ es cloro; R² es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₅₋₇, y heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en el que el grupo R² se sustituye opcionalmente por uno o más miembros independientemente seleccionado entre halógeno, -OR²⁰, -C(=O)OR²⁰, -

C(=O)OR²⁰, -C(=O) NR²²R²³, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆-OH)R²⁰, -NR²⁰R²¹, alquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5-10 miembros, -S(=O)₂NR²²R²³, -NHC(=O)R²¹, -NHS(=O)₂R²¹, y -NHC(=O)NR²²R²³; R²⁰, R²¹, R²², y R²³ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆; R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -OR³⁰, -C(=O)R³⁰, y NR³⁰R³¹; R³⁰ y R³¹ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, y fluoroalquilo C₁₋₆; y -A¹-A²-A³-A⁴-A⁵ es un grupo de fórmula:

- (a) -CH₂-CH₂-CZ¹Z²-CH₂-CH₂- en la que Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, y heterocicloalquilo de 6 miembros,
- (b) -CZ¹Z²-CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆,
- (c) -CZ¹Z²-CH₂-CZ¹Z²-C(=O)-NZ³-, en la que Z¹ y Z² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)OH, alquilo C₁₋₆-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C₁₋₆, y alquilo-C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,
- (d) -CH₂-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-, en la que Z³ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,
- (e) -CH₂-CH₂-C(=O)-CH₂-CH₂-,
- (f) -CH₂-CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -C(=O)fluoroalquilo C₁₋₆, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -alquilo C₁₋₆-NHC(=O)alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆-OH, fluoroalquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,
- (g) -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-
- (h) -CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)-CZ¹Z²-, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆,
- (i) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-NZ^{3a}-, en la que Z³ se selecciona entre H, -C(=O)alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y Z^{3a} se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,
- (j) -CH₂-O-CH₂-CH₂-NZ³-, en la que Z³ es alquilo C₁₋₆,
- (k) -CH₂-NH-CH₂-CH₂-O-,
- (l) -CH₂-NZ³-CH₂-CH₂-S- en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆-OC(=O)-alquilo C₁₋₆,
- (m) -CH₂-NH-CH₂-CH₂-SO₂-,
- (n) -CH₂-NH-C(=O)-NH-CH₂-,
- (o) -C(=O)-NZ³-CH₂-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,
- (p) -C(=O)-NZ³-CZ¹Z²-CZ¹Z²-NZ^{3a}-, en la que Z¹, Z², y Z³ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₆, y Z^{3a} se seleccionan entre H, y -C(=O)haloalquilo C₁₋₆,
- (q) NZ³-CH₂-CH₂-NZ^{3a}-CH₂- en la que Z³ es alquilo C₁₋₆, y Z^{3a} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OC(=O)alquilo C₁₋₆, -C(=O)-heteroarilo de 5 miembros, alquilo C₁₋₆-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆-OH, alquinilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,
- (r) NZ³-CH₂-CH₂-NZ^{3a}-C(=O)-, en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), y alqueno C₂₋₆, y Z^{3a} se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,
- (s) NZ³-C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-, en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆,
- (t) -O-CH₂-CH₂-NZ³-C(=O)- en la que Z³ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆,
- (u) -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-,
- (v)



50 en la que X se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,
 (w)



60 en la que Z³ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,
 (X)

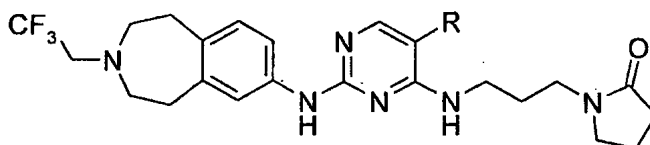


65 en la que Z³ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆,

- (a) cualquier Z^1 , Z^2 , y Z^3 puede seleccionarse independientemente entre H, halógeno, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}-OC(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-NHC(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-CN$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo $C_{1-6}-OR^{40}$, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, y $-S(=O)_2R^{40}$, y
- (b) cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}$, en el que A^6 es $-CZ^4Z^5-$, $-NZ^6-$, o $-O-$, A^7 , A^8 , y A^9 son independientemente un enlace o $-CZ^4Z^5-$ y A^{10} es un enlace;

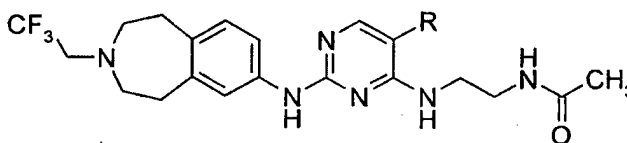
R^{40} en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5 miembros, haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 6 miembros; R^{42} y R^{43} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por $-OH$; Z^4 y Z^5 son H; y Z^6 se selecciona entre H, $-C(=O)$ cicloalquilo C_{3-6} , $-C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , y $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-6} ; con la condición de que el compuesto no sea:

(a)



en el que $R=Cl$; o

(b)



en el que $R=Cl$.

[0144] Según otro ejemplo, también se incluyen dentro del alcance de la presente invención compuestos de fórmula I o II y sus sales farmacéuticamente aceptables en las que R^1 es cloro; R^2 es un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{5-7} , heterocicloalquilo de 5-7 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el grupo R^2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, $-OR^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)N$ (alquilo $C_{1-6}-OH$) R^{20} , $-NR^{20}R^{21}$, alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente por uno o más miembros seleccionados entre alquilo C_{1-6} alquilo y alquilo $C_{1-6}-O$ -alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 5-10 miembros, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-NHC(=O)R^{21}$, $-NHS(=O)_2R^{21}$, y $-NHC(=O)NR^{22}R^{23}$, R^{20} , R^{21} , R^{22} , y R^{23} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-6} ; R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ; R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, y $NR^{30}R^{31}$; R^{30} y R^{31} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} ; A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , y A^5 se seleccionan independientemente entre $-CZ^1Z^2-$, $-C(=O)-$, $-NZ^3-$, $-S-$, $-S(=O)_2-$, y $-O-$; Z^1 , Z^2 , y Z^3 se definen de la siguiente manera:

- (a) cualquiera de Z^1 , Z^2 , y Z^3 puede seleccionarse independientemente entre H, halógeno, NO_2 , $-OR^{40}$, $-C(=O)R^{40}$, $-C(=O)OR^{40}$, $-C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}R^{41}$, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}-OC(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)OR^{40}$, alquilo $C_{1-6}-C(=O)NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-NR^{42}R^{43}$, alquilo $C_{1-6}-NHC(=O)R^{40}$, alquilo $C_{1-6}-CN$, haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo $C_{1-6}-OR^{40}$, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, $-S(=O)NR^{40}$, $-S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $NHOH$, $-OC(=O)R^{40}$, $-OC(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}C(=O)R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)OR^{41}$, $-NR^{40}S(=O)_2R^{41}$, $-NR^{40}C(=O)NR^{42}R^{43}$, $-NR^{40}S(=O)_2NR^{42}R^{43}$, y SCF_3 , y
- (b) cualquiera de dos de Z^1 , Z^2 , y Z^3 pueden formar entre sí un grupo de fórmula $-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}-$;

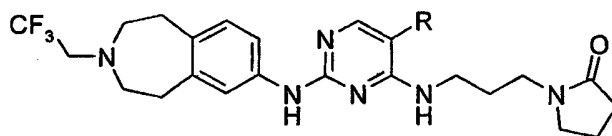
R^{40} y R^{41} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5 miembros, haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 6 miembros-alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 6 miembros; R^{42} y R^{43} en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por $-OH$, alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-15} , heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 3-15 miembros sustituido opcionalmente por $-OH$; A^6 , A^7 , A^8 , A^9 , y A^{10} se seleccionan independientemente entre un enlace, $-CZ^4Z^5-$,

-NZ⁶-, y -O-; Z⁴ y Z⁵ son H; y Z⁶ se selecciona entre H, -C(=O)cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, y -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆; y en el que R² no es alquilo C₁₋₆sustituido por alguno de los siguientes:

- 5 (a) indolilo;
 (b) mono o polisustituido indolilo, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OR, alquilo C₁₋₆-NR₂, y dimetildioxolanilo, en el que R en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₃;
- 10 (c) benzotriazolilo;
 (d) benzotriazolilo mono o disustituido, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en los grupos alquilo C₁₋₆;
- 15 (e) fenilo que tiene el siguiente patrón de sustitución:
 (i) posiciones orto seleccionadas independientemente entre H, halógeno, y -CF₃,
 (ii) posiciones meta seleccionadas independientemente entre H, halógeno, etinilo, -O(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), y pirazolilo, y
 (iii) posición para seleccionada entre halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -O(fenilo), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), alquilo C₁₋₆, CF₃, pirazolilo, morfolinilo, piperazinilo, y -S(=O)₂NH₂; o
- 20 (f) fenilo que tiene el siguiente patrón de sustitución:
 (i) posiciones orto seleccionadas independientemente entre H, halógeno, y -CF₃,
 (ii) posiciones meta seleccionadas independientemente entre halógeno, etinilo, -O(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), y pirazolilo, y
 25 (iii) posición para seleccionada entre H halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -O(fenilo), -C(=O)(alquilo C₁₋₃), alquilo C₁₋₆, CF₃, pirazolilo, morfolinilo, piperazinilo, y -S(=O)₂NH₂;

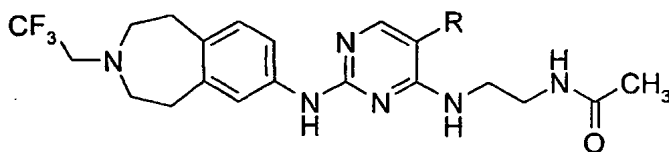
con la condición de que el compuesto no sea:

- 30 (a)



en el que R=Cl; o

- 40 (b)



en el que R=Cl.

- 50 [0145] En una realización, la presente invención proporciona uno o más de los siguientes compuestos de fórmula I:

- 55 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 60 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
 65 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;

- Éster metílico del ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il}-acético;
- Ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il}-acético;
- 5 2-(5-Cloro-2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-((S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-((S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(7,7a,8,9,10,11-hexahidro-5H-6-oxa-11a-aza-dibenzo[a,c]ciclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;
- 2-[2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil]-oxazolidin-2-ol;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 20 (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida;
- Amida del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico;
- 25 2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 4-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 35 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(9-Amino-3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(10-etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65

- 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonyl-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(10-etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- Éster etílico del ácido 4-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico;
- 10 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(12-prop-2-inil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(12-ciclopropanocarbonil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 N-((R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(3-cloro-12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Éster etílico del ácido 5-Cloro-4-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 3-Cloro-4-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico;
- 25 N-(2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 30 2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-cloro-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 N-((1R,2R)-2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 40 N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-cloro-12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(3-cloro-12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-cloro-12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 50 2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 55 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- (+/-)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 (+/-)-2-[5-Cloro-2-(12-metanosulfonyl-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 65 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;

- N-(2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 25 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-[6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 40 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 55 7-[5-Cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 60 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 65 Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,3-dietil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(1,3-dietil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
 2-[5-cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
 Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 2-[5-Cloro-2-(10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 35 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-azepan-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona;
- 45 Amida del ácido Cis-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
 Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 50 2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-[Cloro-N*2*-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina];
 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-bromo-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Bromo-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- 2-[5-Bromo-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 5-Cloro-N*2*,N*4*-bis-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-piridina-2,4-diamina;
- Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico;
- 3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-propionamida;
- 4-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-butiramida;
- 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 2-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona;
- 5-Cloro-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 5-Cloro-N*2*-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-[2-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*4*-[2-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 5-Cloro-N*4*-[2-(1-etoximetil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(2-piridin-2-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-piridin-2-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 N-[2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil]-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 35 N-[2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil]-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- (1R,2S)-1-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-indan-2-ol;
- 40 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 45 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 50 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- 60 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- N-(2-[7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil)-acetamida;
- 65 N-(2-[7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil)-acetamida;

- 2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(10-cianometil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 30 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-[0-(2-fluoro-etil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-cianometil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 40 2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 45 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ylamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-il amino]-N-metil-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida;
- 2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 55 2-[4-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona;
- N-(2-[5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-metanosulfonamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[[11R,8S)-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[(1S,8R)-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 65 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- N-((1R,2R)-2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-Isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[2-[3-Bromo-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-etil)-metanosulfonamida;
- 15 N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]1-metil-etil)-metanosulfonamida;
- 20 N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propil)-metanosulfonamida;
- 25 N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1,1-dimetil-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-1,1-dimetil-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-propil)-metanosulfonamida;
- 30 N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-propil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5,N-dimetil-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 3-Cloro-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 3,5-Dicloro-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
- 50 *trans*-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanol;
- trans*-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanol;
- 5-Cloro-N*2*-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 55 2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 65 Dimetilamida del ácido 7-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico;

- 2-[5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- (S)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-y]amino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 10 2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- (R)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 2-[5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-[((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida;
- 35 7-[4-(2-Acetil-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido trans-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico;
- 40 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-piperidin-1-il-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 50 2-[5-Bromo-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- N-(trans-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil)-metanosulfonamida;
- 60 Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- 65 N-(trans-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil)-metanosulfonamida;

- Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- 2-[5-Bromo-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 20 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 25 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 30 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-acetamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 7-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 40 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[1-(2-dietilamino-etil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 65 N-[2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil]-metanosulfonamida;

- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 15 N-(2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 N-(2-[5-Cloro-2-(7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 25 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-acetamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 3-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea;
- 35 2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 40 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- N*4*-((1R,2R)-2-Amino-ciclohexil)-5-cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2,2,2- Ácido Trifluoro-etanosulfónico ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida;
- 45 Ácido etanosulfónico ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida;
- Ácido ciclopropanosulfónico ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida;
- 50 Ácido propano-2-sulfónico ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida;
- 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metilbenzamida;
- Éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzoico;
- 55 Éster etílico del ácido (2-endo,3-endo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (2-endo,3-endo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- (S)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- 65 N-(2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;

- Éster metílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonilamino-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-acético;
- Éster del ácido acético 2-{8-[5-cloro-4-(2-metanosulfonilamino-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-etil;
- 5 N-{2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 Éster del ácido acético 2-{8-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-etil;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 15 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 Dimetilamida del ácido 8-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(imidazole-1-carbonil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-[4-(imidazole-1-carbonil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida;
- 35 Dimetilamida del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 40 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-metoxi-1-metil-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*2*-(7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 45 5-Cloro-N*2*-(4-metanosulfonil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- (R)-3-{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7-metoxi-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- 50 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b]1,4]dioxepin-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil benzamida;
- 60 2-[5-cloro-2-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(8-etil-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- N-(2-[3-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5)lambda*6*-tia-8-aza-benzoilciclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 N-(2-[5-Cloro-2(5,5dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5)lambda*6*-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-(2-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-azabeno-ciclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Éster del ácido acético 2-{2-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzociclohepten-8-il} -etil;
- 25 Éster del ácido acético 2-{2-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzoilciclohepten-8-il}-etil;
- 2-[5-Cloro-2-[8-(hidroxil-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzoilciclohepten-2-ilamnio]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 Dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Isopropilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 Isopropilamina del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Isopropilamina del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 35 Dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
- 40 Éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-benzoico;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
- 45 N*4*-(2-exo-3-exo)-3-(1H-Benzoimidazol-2-il)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-5-cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 50 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 55 Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
- 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 65 Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
- 5-Cloro-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;

- 2-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 2-{7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 10 7-{5-Cloro-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
Ácido 1-{4-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil}-piperidina-4-carboxílico;
- 15 Ácido 1-{4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil}-piperidina-4-carboxílico;
2-{7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 20 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-((S)-7-Acetilamino-1-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
{7-(5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-[1,4]dioxan-2-il-metanona;
- 25 2-(5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxane-2-carbonil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxane-2-carbonil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 5-Cloro-N*2*-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-[5-Cloro-2-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxane-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
2-{5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxane-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxane-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 45 5-Cloro-N*2*-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-[5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 50 5-Cloro-N*4*-(2-etil-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
Amida del ácido (1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino-ciclohexanocarboxílico};
Amida del ácido 1S,2R,3S,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 55 5-Cloro-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenil]-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-fenil)-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 65 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;

- 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metilbenzamida;
 (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-isopropil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
 Amida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
 3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 25 7-[5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-isopropil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 30 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 35 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-metil-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-;
- 40 5-Cloro-N*2*-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-metil-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 Amida del ácido 1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 50 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 65 1-(2-[5-cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 Amida del ácido 1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 10 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 15 1-(2-(5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 2-(2-(5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol;
- 2-(2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol;
- 20 N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*2*-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina;
- Ácido 2-metoxi-etiléster 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico;
- 25 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il-amino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- 5-Cloro-N*2*-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 35 5-Cloro-N*4*(5-cloro-2-metoxi-fenil-N*2*-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-pirimidina)-2,4-diamina;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*,N*4*-bis(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-pirimidin-2,4-diamina;
- 40 8-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 2-{{7-[5-Cloro-4-[1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[7-[5-Cloro-4-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 45 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N(4)-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 2-{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 50 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 55 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- {2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N(4)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N(4)-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{{5-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-fluoro-benzil}-etil-amino)-etanol;
- 65 2-[7-[5-Cloro-4-(3-[[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;

- N,N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 5 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- 10 2-([5-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-fluoro-benzil]-etilamino)-etanol;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico];
- 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 15 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-cianometil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[4-ciclopropilmetil]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-ciclopropilmetil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(5-Cloro-4-{3-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-4-metoxi-fenilamino}-pirimidin-2-ilamino)-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 30 6-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-metanosulfonil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 2-[7-[5-Cloro-4-(4-metanosulfonil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo(d)azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[2-[3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 2-(7-[5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 55 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- 60 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-ciclopropilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-isopropil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencilo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- 65 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;

- 7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N-metil-acetamida;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-etil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[4-(5-etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N-metil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N-metil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acetamida;
- Éster isopropílico del ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-acético;
- 2-(7-{5-Cloro-4-(2-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-(3-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-il-amino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Fluoro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acetamida;
- 2-(7-{5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N-metil-acetamida;
- 2-(7-{5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acetamida;
- Éster isopropílico del ácido {7-[5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-acético;
- 2-(7-{5-Cloro-4-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;

- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Carbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
2-[7-(5-Cloro-4-(2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 15 2-[7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
2-[7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonilamino-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 2-[7-[5-Cloro-4-(2-dimetilamino-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
2-[7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 40 2-[7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-metil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
2-[7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 45 2-[7-[5-Cloro-4-(4-cloro-2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
2-[7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 50 2-[7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
2-[7-(5-Cloro-4-(2-metoxi-4-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 55 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(morfoline-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
2-(7-[5-Cloro-4-[2-(4-metil-piperazine-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 60 5-Cloro-2-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-2-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 65 5-Cloro-2-[5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-2-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-2-(5-cloro-2-[8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
2-[7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil]-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;

- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-{1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-acetamida;
- 5 2-(1-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-acetamida;
- 2-(1-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-acetamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-5-morfolin-4-il-bencenosulfonamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-5-morfolin-4-il-bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-N(2)-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N(4)-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-etanol;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- Amida del ácido 3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-benzamida;
- 35 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((R)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 5-Cloro-N*2*-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 45 N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-[7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-fenil)-N*2*-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- (2-{5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-acetónitrilo;
- 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 65 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5 5-Cloro-N*2*-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-azepan-2-ona;
- Éster del ácido 2-metoxi-etil (1S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Éster del ácido 2-metoxi-etil (1S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 1-{2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzenosulfonil}-pirrolidin-3-ol;
- 2-{5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 20 1-(2-[5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 30 1-{2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol;
- 5-Cloro-N*2*-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 2-{2-[1-(2-Metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 2-{2-[3-(2-Metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-5-trifluorometilpirimidin-4-ilamino}-3,N-dimetilbenzamida;
- N-Metil-2-[2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
- 45 N(2)-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-5-trifluorometilpirimidina-2,4-diamina;
- 3-Fluoro-2-[2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 50 {3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- {2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 4-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-N-propil-benzamida;
- {2-(5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi}-acetonitrilo;
- 55 (2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-fenoxi)-acetonitrilo;
- 2-(7-Metoxi-8-{4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino}-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 60 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-[3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(7-Morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 65 7-(5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

- 2-{7-[5-Cloro-4-(7-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 7-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 5 7-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 10 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-N(2)-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 Éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 7-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[7-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N(2)-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 7-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- Amida del ácido 5-{5-Cloro-2-(3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 5-Cloro-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-N(4)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 35 N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N(2)-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-(2-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol;
- (R)-1-(2-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 45 (S)-1-(2-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 2-(2-[5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 50 7-[5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 55 7-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(2-pirazin-2-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 60 7-[5-Cloro-4-(2-pirimidin-2-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirimidin-2-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(2-tiazol-2-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-tiazol-2-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 65

- 7-(5-Cloro-4-{2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-fenilamino}-pirimidin-2-ilamino)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*4*-{2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-fenil}-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-oxazol-5-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-(5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(2-oxazol-5-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 6-[2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil]-1H-pirimidina-2,4-diona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(3-piridin-3-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(2-oxazol-5-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(4-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(4-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-[2-(6-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidina-2,4-diamina;

- 7-[5-Cloro-4-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-{5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenil]-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 2-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-propil-benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-propil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-propil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-propil-benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-propil-benzamida;
- 20 N-Butil-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
 N-Butil-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
- 25 N-Butil-2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
 N-Butil-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
 N-Butil-2-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 35 5-Cloro-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
 5-Cloro-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 40 2-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida;
- 45 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-cianometil-3-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 60 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 65 5-Cloro-N*2*-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- 5-Cloro-N*2*-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 10 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 15 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida;
2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 35 5-Cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
1-(2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
2-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 40 5-Cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
5-Cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 45 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol;
1-(2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 50 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol;
2-{2-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino}-etanol;
- 55 2-[5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
Éster del ácido 2-metoxi-etil 2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzoico;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 65 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- 1-(2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-benzenosulfonamida;
- 5 5-Cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 Éster isopropílico del ácido 2-{5-Cloro-2-[3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]pirimidin-4-ilamino}-benzoico;
 2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
- 20 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 2-{7-[5-Cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 35 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 1-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-2-dimetilamino-etanona;
- 40 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 50 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 55 5-Cloro-N*2*-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 60 1-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-2-dimetilamino-etanona;
 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
 3-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida;
 3-[5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida;
- 3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida;

- 3-{5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-4-metoxi-benzamida;
 3-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-4-metoxi-benzamida;
 5 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 10 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-acetamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(2-etoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(3-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 15 4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-benzamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(2-cianometoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 20 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metanosulfonil-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-{7-[5-Cloro-4-(5-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 25 2-{7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 30 4-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(5-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-acetamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona;
 35 4-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona;
 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 45 4-{5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida;
 2-(7-[5-Cloro-4-[4-metoxi-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
 2-(7-[5-Cloro-4-(4-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
 50 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 55 2-(7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
 5-Cloro-N*4*-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 60 2-(7-[5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 65 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;

- 5-Cloro-N*4*-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*4*-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N*2*-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*4*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*4*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N*2*-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida;
- 4-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 4-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-[7-(5-Cloro-4-[2-[(2-metoxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida;
- 2-[7-[5-Cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-[5-Cloro-4-[4-dimetilamino-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-[5-Cloro-4-[4-(2-metoxi-etoxi)-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 7-[5-Cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- Metilamida del ácido 1-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclopropanocarboxílico;
- Cianometil-amida del ácido 1-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclopropanocarboxílico;
- Metilamida del ácido 1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopropanocarboxílico;
- Cianometil-amida del ácido 1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopropanocarboxílico;
- 2-[7-[5-Cloro-4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[2-[3-(2-Azetidin-1-il-2-oxo-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- Éster isopropílico del ácido 1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- Metilamida del ácido 1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5 2-[2-[3-(2-Amino-2-metil-propionil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(6-metoxi-2-metilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 10 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metilamino-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-{3-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo;
- 2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 20 {4-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-acetonitrilo;
- {4-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-hidroxi-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 25 {3-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-acetonitrilo;
- {2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- {2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 30 3-[2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo;
- 3-[2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-fenil]-propionitrilo;
- 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 35 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-4-nitro-benzamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 3-[2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-benzodiazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi]-propionitrilo;
- 3-[2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi]-propionitrilo;
- 4-Amino-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 (2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-acetonitrilo;
- 2-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-acetamida;
- 50 Ácido (2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-acético;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 4-Acetilamino-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 55 (2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo;
- {2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-fenoxi}-acetonitrilo;
- (2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo;
- 60 8-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5-Cloro-N(4)-(2-metanosulfonil-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;

- 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5 5-Cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 10 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida;
- 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 20 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5-Cloro-N(4)-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 3-({2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil}-metil-amino)-propionitrilo;
- 25 3-({2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil}-metil-amino)-propionitrilo;
- 3-[(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino]-propionitrilo;
- 30 3-({2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil}-metil-amino)-propionitrilo;
- 3-({2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil}-metilamino)-propionitrilo;
- 2-[5-Cloro-2-(4-oxo-4,5-dihidro-6-oxa-10b-aza-benz[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(6-oxa-10b-aza-benz[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benz[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 2-[2-(3-Amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5-Cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 45 5-Cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 50 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 55 2-[2-(3-Amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-pyran-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 60 5-Cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-pyran-4-iloxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-[4-[2-(3-Benziloxi-propoxy)-6-fluoro-fenilamino]-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 65 N(4)-[2-(3-Benziloxi-propoxy)-6-fluoro-fenil]-5-cloro-N(2)-[3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;

- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 8-[5-Cloro-4-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5 5-Cloro-N(4)-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(3-Acetilamino-5,5-dimetil-2-pxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 10 2-[2-(3-Acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 3-[2-(3-Acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico ácido metilamida;
- 15 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilamino)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 20 Ácido de pirrolidina-1-carboxílico {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il} -amida;
- Ácido de pirrolidina-1-carboxílico {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il}-amida;
- 25 2-{5-Cloro-2-[(S)-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[(R)-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Éster metílico del ácido {8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il}-carbámico;
- 30 2-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-{5-Cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 40 2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidin-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 45 {5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidin-2-il}-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-amina;
- 7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- 50 (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(11-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 60 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 10 7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 15 7-[5-Cloro-4-(2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-etil-6-metoxi-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 N-(7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- N-(7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 25 N-(7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 2-[2-(3-Amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 3-Amino-7-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 30 N-((1R,2R)-2-[2-(3-Amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 35 7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- N-(7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 40 3-Amino-7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((R)-1-etil-6-metoxi-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-etil-6-metoxi-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((R)-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[(R)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[(S)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-(7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2-metoxi-acetamida;
- 60 Amida del ácido (1S,2S,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[(R)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 65

- N-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il}-2-dimetilamino-acetamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[(R)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[(S)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Ácido ciclopropanocarboxílico {7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il}-amida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5-Cloro-N(4)-(2-cloro-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N(4)-ciclohexil-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- trans-N-(4-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- rel-N-((1R,3R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- rel-N-((1S,3R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- cis-N-(4-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- rel-N-((1R,3R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
- cis-N-(4-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
- trans-N-(4-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
- rel-N-((1S,3R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida;

- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida;
- 5 5-Cloro-N(2)-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 10 5-Cloro-N(2)-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- Éster etílico del ácido 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzoico
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-isobutil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-(3-metoxi-propil)-benzamida;
- 2-5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-(4-dimetilamino-butil)-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- Éster metílico del ácido 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzoico;
- 40 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 2-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 2-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 45 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida;
- 50 5-Bromo-2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5-Bromo-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;
- 55 Éster etílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 60 Metil amida del ácido 4-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4'-ciano-5-fluoro-bifenil-3-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-benzamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;

- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- Éster del ácido 3-dimetilamino-propil 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 10 Éster del ácido 3-dimetilamino-propil 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster del ácido 3-dimetilamino-propil 3-[5-Cloro-4-(2-prop-2-inilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 15 Éster metílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 20 Éster isopropílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster isopropílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 25 Éster isopropílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster del ácido 2-metoxi-etil 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 30 Éster del ácido 2-metoxi-etil 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster del ácido 1-metil-piperidin-3-il 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 35 Éster del ácido 1-metil-piperidin-3-il 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster ácido 1-metil-piperidin-3-il 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 2-[5-Cloro-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 50 Éster del ácido 2-metoxi-etil {8-[4-((1R,2S,3R,4S)-3-Carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-acético;
- Éster del ácido 2-metoxi-etil {8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-acético;
- 55 Éster del ácido 2-metoxi-etil {8-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-acético;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{8-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;

- 2-{5-Bromo-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Bromo-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5 2-{5-Bromo-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 10 2-{5-Cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-benzamida};
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 15 Metilamida del ácido 3-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- 20 Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- 25 [2-(5-Cloro-2-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-acetonitrilo;
- Metilamida del ácido 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- Metilamida del ácido 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- 30 Metilamida del ácido 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- Metilamida del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- 35 3-Cloro-2-(5-cloro-2-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(1-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 2-[2-(1-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 45 1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 50 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- N-((cis)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclopentil)-metanosulfonamida;
- 60 Amida del ácido (1S,2S)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- 2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Bromo-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 10 {3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Bromo-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 2-[2-(3-Metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-Metoxi-2-[4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 20 {2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 2-Metoxi-3-[4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- {2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi}-acetonitrilo;
- 25 (2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-fenoxi)-acetonitrilo;
- 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-benzenosul fonamida;
- 30 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-benzenosulfonamida;
- 35 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1-morfolin-4-il-etanona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-benzenosulfonamida;
- 45 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanol;
- 55 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-morfolin-4-il-etanona;
- 5-Cloro-N*4*-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N*2*-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-benzenosulfonamida;
- 60 (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 65 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;

- Éster del ácido amino-acético 2-{7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-etil;
 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanol;
- 5 Éster del ácido (S)-2-Amino-3-metil-butírico 2-(7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil;
 Éster del ácido fosfórico mono-(2-(7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil);
- 10 Éster del ácido propiónico 2-(7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil;
 2-(5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 15 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Éster del ácido 2-metoxi-etil 2-(5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-benzoico;
- 20 Éster del ácido 2-metoxi-etil 2-(5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-benzoico;
 1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 25 1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 1-(7-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-propan-2-ol;
- 30 (R)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 (S)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 35 (S)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 (R)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 50 (S)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 2-(5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 60 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-benzamida;
 {2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
 {2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 2-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;

- (2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenoxi)-acetoniitrilo;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 10 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-isopropil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(1-isobutil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 25 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-(1-isobutil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-isobutil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 30 2-[2-(1-Acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 35 1-{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il}-etanona;
 2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 5-Cloro-N*2*-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[2-(1-Acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 45 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 2-[2-(1-Acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
 5-Cloro-N*2*-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;

- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida;
- 2-(5-Cloro-2-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino}-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5 2-(2-[1-(2-Amino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-(5-Cloro-2-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino}-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 10 2-(2-[1-(2-Amino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(pirrolidina-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 8-(5-Cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 15 2-(5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(pirrolidina-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- Ácido prop-2-inilamida 3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 20 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 8-(5-Cloro-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 2-(5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-(5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[2-(3-Acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-Benzamida;
- 45 2-(5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 2-(5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 50 2-(5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 55 2-(5-Cloro-2-[1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(3-Acetilamino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-(5-Cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[2-(4-Benzil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido 3-[2-(4-Benzil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 65 2-[2-(4-Benzil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;

- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 2-{8-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-dimetilcarbamoilmetil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5 N7.N-((1R,2R)-2-[2-(4-Acetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]di-azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metano-sulfonamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 8-[5-Cloro-4-(2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 15 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 N-(1R,2R)-(2-[5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 N-(1R,2R)-(2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 8-[5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-etil-metanosulfonamida;
- 45 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-etil-metanosulfonamida;
- 50 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
- 55 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-N-metil-benzamida;
 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 5-Cloro-N*2*-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 3-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-fenoxi)-propionitrilo;
 3-[2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-fenoxi)-propionitrilo;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;

- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*2*-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 10 5-Cloro-N*4*-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 15 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1R,2S,3R,4S,5S,6R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5,6-dihidroxi-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 2-[4-(2-Alliloxi-6-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 20 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico ácido metilamida;
- 2-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 2-[4-(2-Alliloxi-4-dimetilamino-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- N*4*-(2-Alliloxi-4-dimetilamino-6-fluoro-fenil)-5-cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico ácido metilamida;
- 2-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-4-[2-(2,3-dihidroxi-propoxy)-6-fluoro-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 65 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;

- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[9-(2-metoxi-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5 Éster metílico del ácido (2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi)-acético;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 5-Cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 15 2-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico ácido metilamida;
- {2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 40 2-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
- 3-Bromo-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-3-trifluorometil-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6,N-dimetil-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3,4-Dicloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 60 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico ácido prop-2-inilamida;
- Metilamida del ácido 5-terc-Butil-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 65

- Éster metílico del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-5-fenil-tiofeno-2-carboxílico;
- (R)-2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butiramida;
- 5 (S)-2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butiramida;
- 2-[[5-Fluoro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida;
- 10 2-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 15 2-[5-Cloro-4-(1H-indazol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- Metilamida del ácido 5-Cloro-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 20 Metilamida del ácido 5-Bromo-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4,5-dimetil-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-3-trifluorometoxi-benzamida;
- 25 Metilamida del ácido 2,5-Dicloro-4-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metil-isoxazol-3-carboxílico;
- 30 Metilamida del ácido 5-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 35 2-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-iniloxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[4-(2-Alliloxi-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[4-[2-(2-Amino-etoxi)-6-fluoro-fenilamino]-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 40 N-(2-[2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi]-etil)-acetamida;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(5-etilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 45 2-[5-Cloro-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 50 2-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 55 2-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metil-oxazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-tiofen-3-ilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-(2-metilaminometil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 60 N-(2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzil)-N-metilacetamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzil)-acetamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
3-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 3-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico ácido metilamida;
2-[[5-Fluoro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-il] -metil-amino}-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
8-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona;
8-[5-Cloro-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona;
- 20 8-[5-Cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona;
3-Cloro-2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 25 Metilamida del ácido 2,5-Dicloro-4-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
8-[5-Cloro-4-(2-metilaminometil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona;
2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 30 {2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
2-[5-Cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 35 8-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
2-[5-Cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 40 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
3-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
- 45 8-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-piridina-2-carboxílico;
Metilamida del ácido 5-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 50 (R)-2-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butiramida;
(S)-2-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butiramida;
- 55 2-[[5-Fluoro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-il] -metil-amino}-N-metil-benzamida;
8-[5-Cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 65 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;

- 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 15 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 20 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5-Cloro-N²-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il)-N⁴-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metil-tiofeno-3-carboxílico;
- 30 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(4-Acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 35 Metilamida del ácido 3-[2-(4-Acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-[2-(4-Acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 Metilamida del ácido 3-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 45 2-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 50 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Éster bencílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 55 2-[2-(4-Benzil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(4-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65

- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(4-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-{5-Cloro-2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-4-metiltiofeno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-{5-Cloro-2-[1-etil-2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico};
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1-etil-4-metanosulfonil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-[1-etil-4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- 2-[2-(1-Acetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[2-(1-Acetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[2-(1-Acetil-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida; o
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona uno o más de los siguientes compuestos de fórmula II:

- 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 12-etil éster 4-metil éster del ácido 6-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-azatriciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-4,12-dicarboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- N-(2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 N-(2-[5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-[2-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[2-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[2-(4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 15 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N(2)-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(1-Alil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 30 Amida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 35 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-fenil)-N*2*-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 40 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- N-(((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 45 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 50 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- {2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetoniitrilo;
- 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 55 Amida del ácido 3-[5-Cloro-2-(4-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(4-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-N(2)-(4-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 9-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*2*-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 65

- 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 5-Chlaro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-N*4*-[2-pirazol-1-il-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(3-etil-7-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 N-((1R,2R)-2-[2-(4-Benzil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-(((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzof[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida; o
- 25 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona cualquiera de los compuestos descritos en los ejemplos.

En otra realización, la presente invención proporciona uno o más de los siguientes compuestos:

- 35 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 2-[7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((R)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 2-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (único diastereómero A);
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (único diastereómero B);
 2-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 60 Ácido de pirrolidina-1-carboxílico {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il}-amida;
 Éster etílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 65 2-[5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 (S)-1-(2-[5-Cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;

Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

5 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico; o
2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I o II. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I o II incluyen, pero no se limitan a, sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico y fósforo, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos alcanóicos hidroxilados, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Por tanto, las sales de este tipo incluyen, pero no se limitan a, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, y metanosulfonato. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato, y similares; véase, por ejemplo, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66: 1-19.

25 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se pueden preparar poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera habitual. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera habitual. Las formas de base libre difieren de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero de otra manera, las sales son en general equivalentes a su respectiva base libre para fines de la presente invención.

35 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminas orgánicas. Los ejemplos de metales utilizados como cationes incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, magnesio, y calcio. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina (etano-1,2-diamina), N-metilglucamina, y procaína; véase, por ejemplo, Berge *et al.*, *supra.*, 1977.

40 Se pueden preparar sales de adición de bases de compuestos ácidos poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera habitual. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una manera habitual. Las formas de ácido libre difieren de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero de otra manera, las sales son en general equivalentes a su respectivo ácido libre para fines de la presente invención.

45 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, e isómeros geométricos. Los isómeros geométricos incluyen compuestos de la presente invención que tienen grupos alqueno, que pueden existir como conformaciones *entgegen* o *zusammen*, en cuyo caso todas las formas geométricas de los mismos, tanto *entgegen* como *zusammen*, *cis* y *trans*, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención tienen grupos cicloalquilo, que pueden sustituirse en más de un átomo de carbono, en cuyo caso todas las formas geométricas de los mismos, tanto *cis* como *trans*, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Todas estas formas, incluyendo (R), (S), epímeros, diastereómeros, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, (E), (Z), tautómeros y sus mezclas, se contemplan en los compuestos de la presente invención.

55 Los compuestos que se van a utilizar en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que se abarquen dentro del alcance de la presente invención.

60 III. Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), junto con un portador diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para ello. La composición farmacéutica puede contener dos o más compuestos de la presente invención (es decir, se pueden utilizar entre sí dos o más

- 5 compuestos de la presente invención en la composición farmacéutica). Preferentemente, la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, estas composiciones son útiles en el tratamiento de un trastorno o afección mediado por ALK o c-Met. Los compuestos de la invención también se pueden combinar en una composición farmacéutica que comprende también compuestos que son útiles para el tratamiento contra el cáncer u otro trastorno mediado por ALK o c-Met.
- 10 Se puede formular un compuesto de la presente invención como una composición farmacéutica en forma de un jarabe, un elixir, una suspensión, un polvo, un gránulo, un comprimido, una cápsula, una pastilla, una tableta, una solución acuosa, una crema, una pomada, una loción, un gel, una emulsión, etc. Preferentemente, un compuesto de la presente invención causará una disminución en los síntomas o indicios de una enfermedad asociada con un trastorno mediado por ALK o c-Met como según se mida de forma cuantitativa o cualitativa.
- 15 Para preparar una composición farmacéutica de un compuesto de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, píldoras, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante.
- 20 En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido (es decir, el compuesto de la presente invención). En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se comprime en la forma y tamaño deseados.
- 25 Los polvos y comprimidos contienen de 1 % a 95 % (p/p) del compuesto activo (es decir, el compuesto de la presente invención). En otra realización, el compuesto activo varía desde 5 % a 70 % (p/p). Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros portadores, se rodea por un portador, que está así asociado a él. De manera similar, se incluyen píldoras y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, cápsulas y pastillas pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.
- 30
- 35 Para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en su interior, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño adecuado, se deja enfriar, y de ese modo, se solidifica.
- 40 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o agua/propilenglicol. Para la inyección parenteral, pueden formularse preparaciones líquidas como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol.
- 45 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizadores, y agentes espesantes adecuados, si se desea. Las suspensiones acuosas adecuadas para su uso oral pueden producirse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.
- 50 También se incluyen preparaciones en forma sólida, propuestas para su conversión, en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del componente activo tales preparaciones pueden comprender colorantes, sabores, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.
- 55 La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, píldora, o pastilla en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.
- 60
- 65 La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse desde 0,1 mg a 1000 mg, preferentemente 1,0 mg a 100 mg, o desde 1 % a 95 % (p/p) de una dosis unitaria, según la aplicación y la potencia particulares del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes

terapéuticos compatibles.

5 Los portadores farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la composición particular que se administra, así como por el método particular utilizado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención (véase, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a ed., Gennaro *et al.* Eds., Lippincott Williams y Wilkins, 2000).

10 Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede fabricar en formulaciones en aerosol (es decir, pueden ser "nebulizadas") para ser administradas mediante inhalación. Las formulaciones en aerosol pueden colocarse en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vías intravenosa, intramuscular, intradérmica, y subcutánea, incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que proporcionan la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores, y conservantes. En la práctica de esta invención, se pueden administrar composiciones, por ejemplo, por infusión intravenosa, oral, tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal. Las formulaciones de los compuestos pueden presentarse en recipientes cerrados en dosis unitarias o multidosis, tales como ampollas y viales. Las soluciones inyectables y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

25 La dosis administrada a un sujeto, en el contexto de la presente invención debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa con el tiempo en el sujeto. La dosis se determinará por la eficacia del compuesto particular empleado y la condición del sujeto, así como el peso corporal o el área de superficie del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza, y extensión de cualquier efecto secundario adverso que acompaña la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. En la determinación de la cantidad eficaz del compuesto a administrar en el tratamiento o profilaxis del trastorno que se está tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles circulantes en plasma del compuesto, toxicidad del compuesto, y/o la progresión de la enfermedad, etc. En general, la dosis equivalente de un compuesto es de aproximadamente 1 µg/kg a 10 mg/kg para un sujeto típico. Los expertos en la técnica conocen muchos métodos de administración diferentes.

35 Para la administración, se pueden administrar compuestos de la presente invención a una velocidad determinada por factores que pueden incluir, pero no se limitan a, LD₅₀ del compuesto, perfil farmacocinético del compuesto, fármacos contraindicados, y efectos secundarios del compuesto en diversas concentraciones, tal y como se aplica al tamaño y la salud general del sujeto. La administración puede llevarse a cabo a través de dosis únicas o divididas.

40 IV. Métodos de tratamiento

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o II o su forma de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno o afección mediado por ALK o c-Met. Preferentemente, el compuesto de fórmula I o II o su forma de sal farmacéuticamente aceptable se administra al sujeto en una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II o su forma de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno o afección mediado por ALK o c-Met. En otra realización, la afección o trastorno mediado por ALK o c-Met es cáncer. En otra realización, la afección mediada por ALK o c-Met se selecciona entre linfoma anaplásico de células grandes, tumor miofibroblástico inflamatorio, glioblastoma, y otros tumores sólidos. En otra realización, la afección mediada por ALK o c-Met se selecciona entre cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer pulmonar, hemangioma, leucemia mieloide de células escamosas, melanoma, glioblastoma, y astrocitoma.

55 El trastorno o afección mediado por ALK o c-Met se puede tratar profiláctica, intensa y crónicamente utilizando compuestos de la presente invención, en función de la naturaleza del trastorno o afección. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es humano, aunque otros mamíferos también pueden beneficiarse de la administración de un compuesto de la presente invención.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o II o su forma de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto. Preferentemente, el compuesto de fórmula I o II o su forma de sal farmacéuticamente aceptable se administra al sujeto en una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II o su forma de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es mediado por ALK o c-Met. En ciertas realizaciones, el trastorno

proliferativo es cáncer. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo se selecciona entre linfoma anaplásico de células grandes, tumor miofibroblástico inflamatorio, glioblastoma, y otros tumores sólidos. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo se selecciona entre cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer pulmonar, hemangioma, leucemia mielóide de células escamosas, melanoma, glioblastoma, y astrocitoma.

5 El trastorno proliferativo puede tratarse profiláctica, intensa y crónicamente utilizando compuestos de la presente invención, en función de la naturaleza del trastorno o afección. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es humano, aunque otros mamíferos también pueden beneficiarse de la administración de un compuesto de la presente invención.

10 Los compuestos de fórmula I y II comparten una utilidad común en el tratamiento de trastornos mediados por ALK o c-Met y una estructura de núcleo común esencial de utilidad (es decir, los compuestos de fórmula I y II se obtienen todos a partir de 2,4-diaminopirimidina que contiene un sistema de 6/7 anillos bicíclicos fusionados).

15 En aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. También, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. En otra realización, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral. Los compuestos también pueden administrarse por vía rectal, bucal o por insuflación.

25 Los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención pueden administrarse en la dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día. En otra realización, el intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar en función de las necesidades del sujeto, la gravedad de la afección que se está tratando, y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de ahí, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo en las circunstancias. Para mayor comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en partes durante el día, si se desea.

30 V. Química

35 A menos que se especifique lo contrario, todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron tal como se recibieron. Las ¹H RMN se obtuvieron en un Bruker Avance a 400 MHz en el disolvente indicado con tetrametilsilano como un patrón interno. La HPLC analítica se llevó a cabo utilizando un Zorbax RX-C8, columna de 5 X 150 mm que se eluye con una mezcla de acetonitrilo y agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 % con un gradiente de 10-100 %. Los resultados de LCMS se obtuvieron en cualquiera de los dos instrumentos.

40 En primer lugar, en los ejemplos que indican los tiempos de retención de LCMS, se realizó un análisis en LC de rendimiento ultra de Waters Aquity con una columna de 1,7µm de Waters UPLC BEH C18 Aquity de 2,1 mm X 50 mm. La temperatura de la columna diana fue 45 °C, con un tiempo de ejecución de dos (2) minutos, con una velocidad de flujo de 0,600 ml/min, y una mezcla de disolvente de 5 % (ácido fórmico al 0,1 %/agua):95 % (acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %). Los datos de espectrometría de masas se adquirieron en un espectrómetro de masas de cuadrupolo Micromass LC-ZQ 2000. En segundo lugar, en los Ejemplos que no indican los tiempos de retención de LCMS, se realizó un análisis en un espectrómetro de trampa iónica Bruker Esquire 200. La cromatografía en columna automatizada se realizó en un CombiFlash Companion (ISCO, Inc.). Los puntos de fusión se recogieron en un aparato Mel-Temp y se encuentran sin corregir.

50 Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de numerosas formas bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse utilizando los métodos descritos a continuación, así como utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica o sus variaciones como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferentes incluyen, pero no se limitan a, o por, los descritos a continuación.

60 Los compuestos de esta invención pueden prepararse utilizando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos, y los materiales empleados son adecuados para las transformaciones que se van a efectuar. Además, en la descripción de los siguientes métodos sintéticos, ha de entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento final se seleccionan para que sean condiciones convencionales para esa reacción que debe ser reconocida fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

65

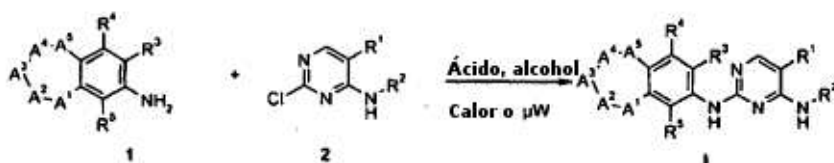
Ha de entenderse que los ejemplos y realizaciones descritos en el presente documento son sólo para fines ilustrativos y que varias modificaciones o cambios a tenor de los mismos se sugerirán a los expertos en la técnica y se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

- 5 Los compuestos de fórmula I o II están disponibles a partir de un derivado de cloropirimidina tal como un compuesto de fórmula 2 y una anilina apropiada (compuestos de fórmula 1 o 3) que utiliza un ácido apropiado en un disolvente alcohólico utilizando calentamiento térmico o por microondas. Los ácidos típicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico (p-TsOH) y ácido canforsulfónico. Los disolventes que se utilizan típicamente incluyen, pero no se limitan a, etanol, isopropanol y metoxietanol.

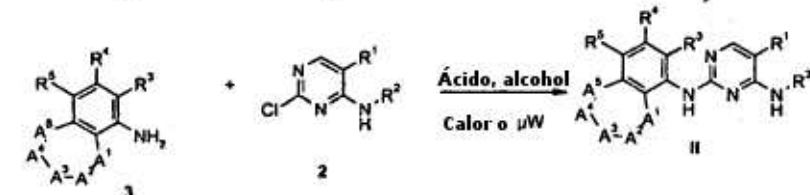
10

Esquema 1

15



20



25

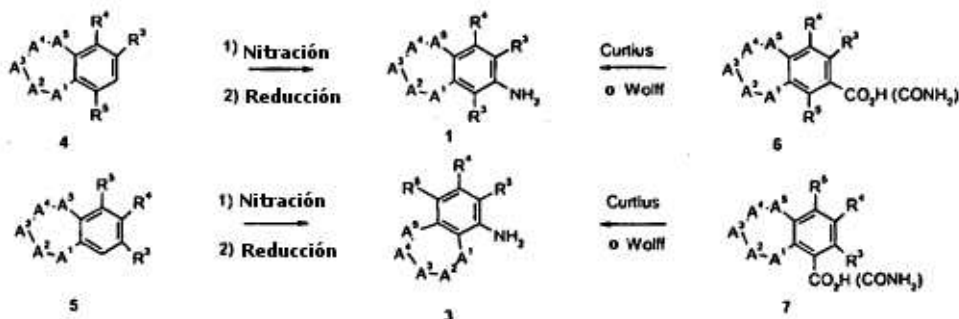
30 Las anilinas tales como los compuestos de fórmula 1 o 3 (Esquema 2) se pueden preparar a partir de un sistema aromático tal como compuestos de fórmula 4 o 5 a través de un protocolo de nitración seguido por reducción. Las condiciones de nitración típicas implican el uso de reactivos tales como ácido nítrico/ácido sulfúrico o nitrato potásico/anhídrido trifluoroacético. La reducción puede efectuarse mediante reactivos tales como hidrógeno con un catalizador metálico (Pt, Pd o Ni) o hidrazina en presencia de un metal tal como Pd, pero no se limita a estas condiciones. Alternativamente, la anilina puede surgir de un carboxilato apropiadamente funcionalizado (compuestos de fórmula 6 y 7) a través de la transposición de Curtius. Típicamente, las transposiciones de Curtius se pueden efectuar mediante reactivos tales como difenilfosforilazida o cloroformiato de isobutilo/azida de sodio seguido en cada caso por calentamiento. Alternativamente, en lugar de un carboxilato de fórmula 6 o 7, se puede transformar una carboxamida análoga en una amina a través de transposiciones Wolff. Estas transformaciones que se han enumerado previamente y se enumeran a continuación son bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica y se pueden encontrar en referencias tales como *Synthetic Organic Methodology: Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*. Larock, R. C. (1989), (VCH, Weinheim).

40

45

Esquema 2

50



55

60 Los compuestos de la presente invención con sistemas de 6/7 anillos aromáticos fusionados tales como los compuestos de fórmula 4-7 están disponibles a partir de una variedad de métodos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos siguientes describen la síntesis de anilinas de fórmula 1 y 3 que, a su vez, pueden utilizarse en los métodos descritos en el Esquema 1 para dar los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, se pueden preparar 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-onas de fórmula 4 o 5 mediante una secuencia sintética como se describe en el Esquema 3 para formar el sistema de anillo funcionalizado apropiadamente. Una transposición Schmidt o Beckmann de un sistema de tetralona tal como un compuesto de fórmula 8 o un derivado funcionalizado del mismo proporciona la 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona de fórmula 9. La nitración da 10,

65

que es seguida por la funcionalización del nitrógeno de la amida (en este esquema de alquilo, pero sin limitarse a alquilo), y la reducción del grupo nitro. El regioisómero, 2,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-1-ona (**15**) se puede preparar siguiendo una secuencia similar que puede funcionalizarse apropiadamente.

5

Esquema 3

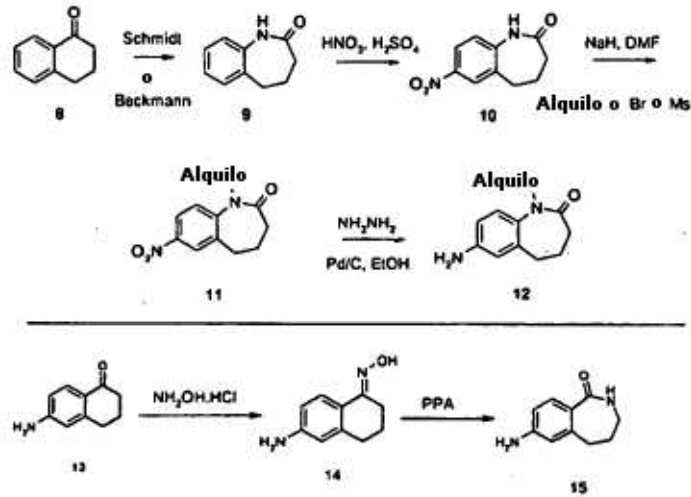
10

15

20

25

30



35

Las tetralonas con grupos funcionales unidas al anillo aromático, incluyen, pero no se limitan a, -OCH₃, -CH₃, etilo, y -OCF₃, y/o se pueden preparar apéndices a la parte saturada que incluye, pero no se limita a, metilo, dimetilo, y etilo, utilizando secuencias análogas. Por ejemplo (Esquema 4), 5-metoxi tetralona **16**, y 4,4-dimetiltetralona, utilizando esta secuencia, proporcionan **20/21** y **25** respectivamente. De manera similar, se pueden utilizar tetralonas sustituidas 5-, 6-, 7- o 8- para preparar la anilina apropiada utilizando una secuencia tal y como se describe en el Esquema 4

40

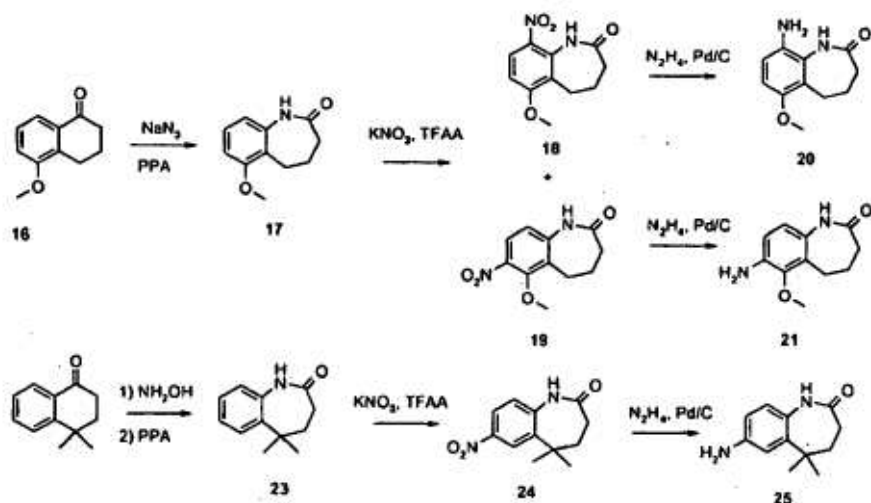
Esquema 4

45

50

55

60

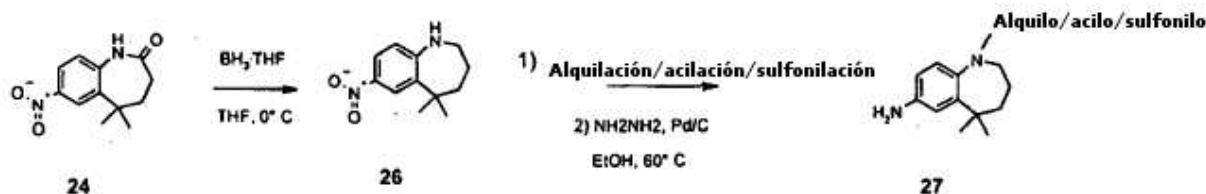


65

Los compuestos de fórmula 1 o 3 en el que el sistema de anillo es 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar como en el Esquema 6, en el que los compuestos de fórmula 24 (o derivados funcionalizados de los mismos) se pueden reducir con borano. La funcionalización apropiada y la reducción proporcionan a continuación compuestos de fórmula 27 y derivados funcionalizados de los

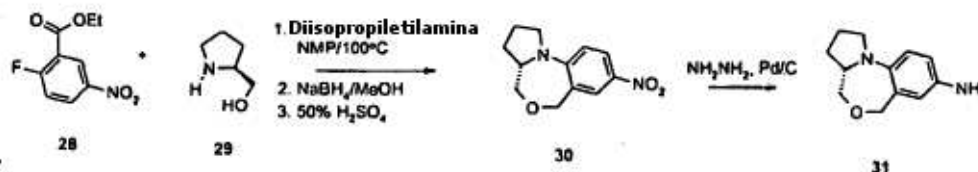
mismos.

Esquema 6



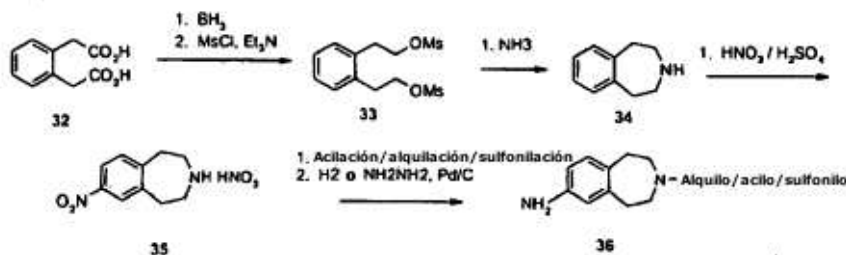
5 Las anilinas de fórmula 1 en la que el sistema de anillo es 2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-ilamina o 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-5H-6-oxa-1,1a-aza-dibenzo[a,c]ciclohepten-3-ilamina, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar mediante la adopción de un procedimiento similar al descrito de Mueller, W. *et al.* en *Helvetica Chimica Acta*, 1982, 65, 2118. Esto da compuestos de fórmula 31 (Esquema 7) y derivados funcionalizados de los mismos. La metodología se puede extender desde los sistemas de hidroximetilpirrolidina (es decir, 29 y derivados funcionalizados de los mismos) a los anillos más grandes, tales como piperidinas para dar 7,7a,8,9,10,11-hexahidro-5H-6-oxa-11a-aza-dibenzo[a,c]cicloheptan-3-ilaminas y derivados funcionalizados de los mismos.

Esquema 7



25 Se pueden preparar compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, y derivados funcionalizados de los mismos, como se preparan según el Esquema 8. El anillo de azepina se forma a través de un doble desplazamiento con amoníaco de un dimesilato de fórmula 33, o un derivado funcionalizado del mismo. La nitración y funcionalización seguido de reducción da compuestos de fórmula 36 y derivados funcionalizados de los mismos.

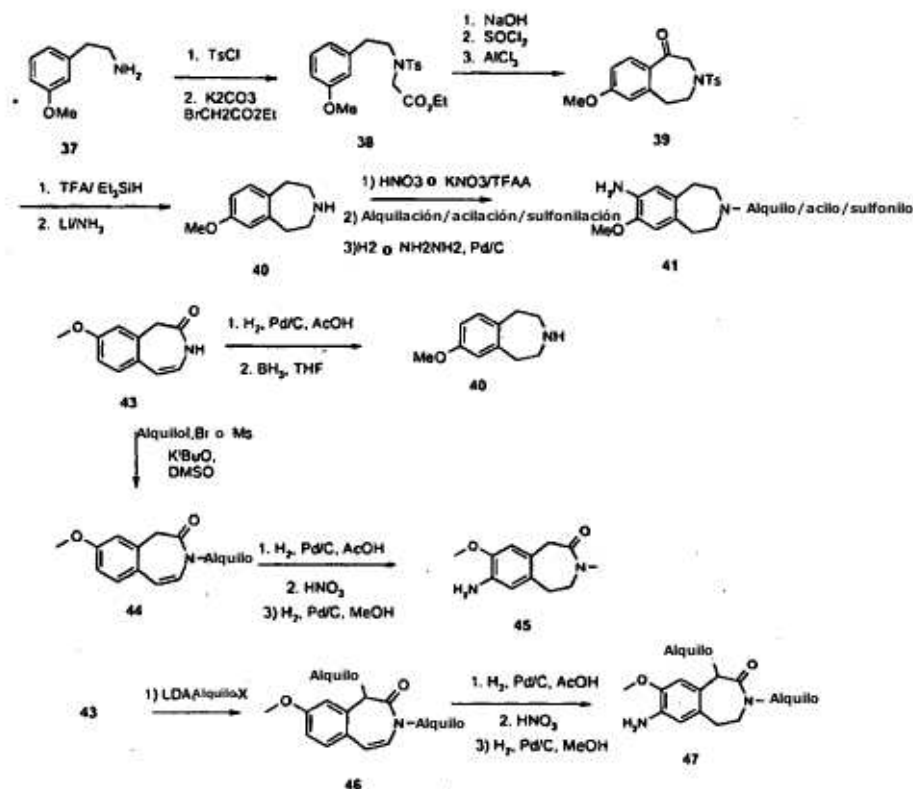
Esquema 8



45 Se pueden preparar derivados funcionalizados de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de la fórmula 41, y derivados funcionalizados de los mismos, siguiendo el Esquema 9 utilizando una acilación intramolecular de Friedel-Crafts para dar compuestos de fórmula 39, y derivados funcionalizados de los mismos, que pueden reducirse, nitrarse y funcionalizarse (por ejemplo, pero no se limitan a: alquilación, acilación, sulfonilación) para dar los compuestos de fórmula 41, y derivados funcionalizados de los mismos. Los compuestos de fórmula 40, y derivados funcionalizados de los mismos, también se pueden preparar utilizando una secuencia alternativa, indicada también en el Esquema 9 a partir del derivado de ácido (metoxifenil)acético 42, o un derivado funcionalizado del mismo. Los compuestos de fórmula 43, y derivados funcionalizados de los mismos, se disponen por procedimientos similares al descrito de

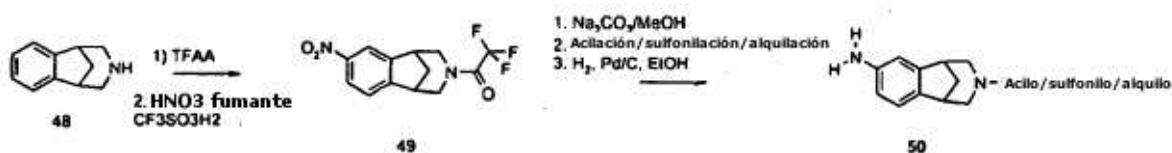
Reiffen, M. *et al.* en *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1496-1504. Los compuestos de fórmula **43**, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden reducir en dos pasos a compuestos de fórmula **40**, y derivados funcionalizados de los mismos. Los compuestos de fórmula **1** o **3** en la que el sistema de anillo es 8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden prepararse a partir de **43**, o un derivado funcionalizado del mismo, y transformarse en compuestos de fórmula **45**, y derivados funcionalizados de los mismos. Asimismo, los compuestos de fórmula **43**, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden transformar en compuestos de fórmula **47**, y derivados funcionalizados de los mismos.

Esquema 9



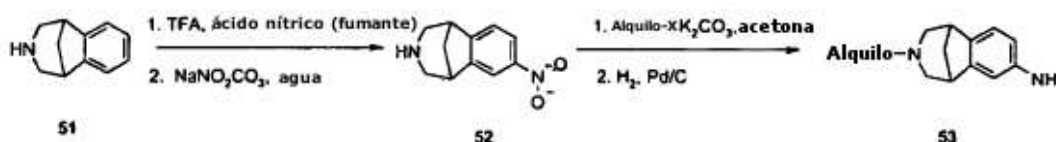
Los compuestos de fórmula **1** o **3** en la que el sistema de anillo es 10-aza-triciclo [6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula **48**, y derivados funcionalizados de los mismos (Esquema 10), que se pueden preparar por métodos conocidos en la literatura (por ejemplo, O'Donnell, Christopher J. *et al.*, *A General Route to the Synthesis of 1,5-Methano- and 1,5-Ethano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepines*. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5756-5759). La nitración, la funcionalización y la reducción proporcionan compuestos de fórmula **50**, y derivados funcionalizados de los mismos.

Esquema 10



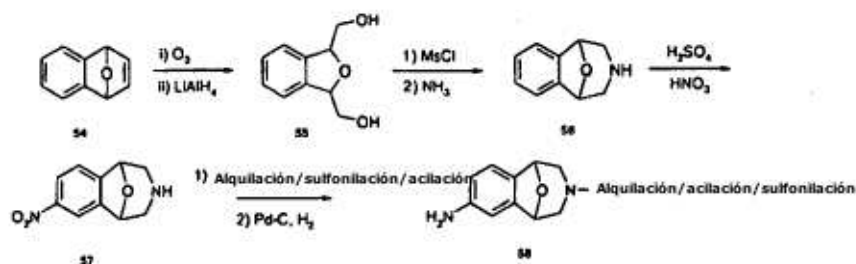
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 10-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trieno, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula 51, o derivados funcionalizados de los mismos (Esquema 11), que se pueden preparar por métodos conocidos en la literatura (O'Donnell, Christopher J. *et al.*, *A General Route to the Synthesis of 1,5-Methano- and 1,5-Ethano- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepines*. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5756-5759). Se puede conseguir la funcionalización adicional, por ejemplo, mediante el método de Coe, JW *et al.*, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 3474-3477, que proporciona derivados alquil-10,4-anilino de compuestos de fórmula 53, y derivados funcionalizados de los mismos.

Esquema 11



El compuesto de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (Esquema 12), y derivados funcionalizados de los mismos, están disponibles siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Esquema 8 en el que el anillo de azepina se cicla a través de un desplazamiento bis-mesilato con amoníaco. Del mismo modo, la ciclización de compuestos de fórmula 55, y derivados funcionalizados de los mismos, proporciona compuestos de fórmula 56, y derivados funcionalizados de los mismos. La nitración, la funcionalización y la reducción proporcionan compuestos de fórmula 58, y derivados funcionalizados de los mismos.

Esquema 12



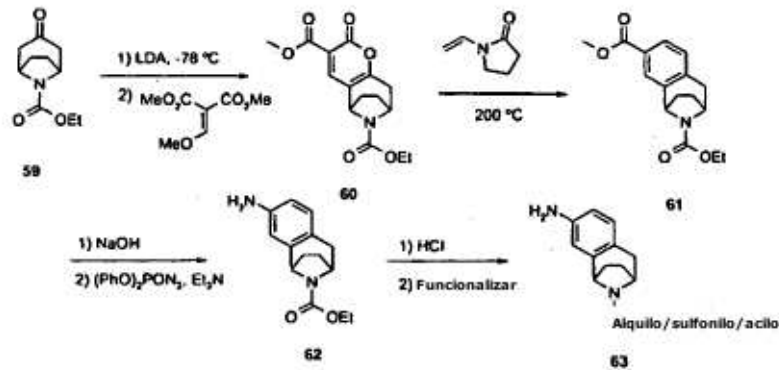
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7), 3,5-trien-4-ilamina (Esquema 13), y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar por métodos conocidos en la literatura (por ejemplo, Gary L. Grunewald, Daniel J. Sall, James A. Monn, "Conformationally defined adrenergic agents. 13. Conformational and steric aspects of the inhibition of phenylethanolamine N-methyltransferase by benzylamines," *J. Med. Chem.* 1988; 31(2); 433-444). La adición de Michael de 59, o un derivado funcionalizado del mismo, al éster dimetilico del ácido 2-metoximetileno-malónico, o un derivado funcionalizado del mismo, dan 60, y derivados funcionalizados de los mismos. La ciclización de Diels-Alder, seguido por la pérdida de dióxido de carbono proporciona compuestos de fórmula 61, y derivados funcionalizados de los mismos. La transposición de Curtius del carboxilato proporciona compuestos de la fórmula 62, y derivados funcionalizados de los mismos, que se pueden transformar en compuestos de fórmula 63, y derivados funcionalizados de los mismos.

Esquema 13

5

10

15



20

25

Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 8-amino-3,4-dihidro-2H benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden prepararse según el Esquema 14. La alquilación Mitsunobu de fenol **64**, o un derivado funcionalizado del mismo, seguido por saponificación del éster da el ácido **67**, y derivados funcionalizados de los mismos. La desprotección de la amina primaria da el precursor de ciclización que, utilizando un acoplamiento con BOP/HOBT da el sistema de anillo 3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona y derivados funcionalizados de los mismos. La manipulación como se ha descrito previamente da compuestos de fórmula **69** y **70**, y derivados funcionalizados de los mismos.

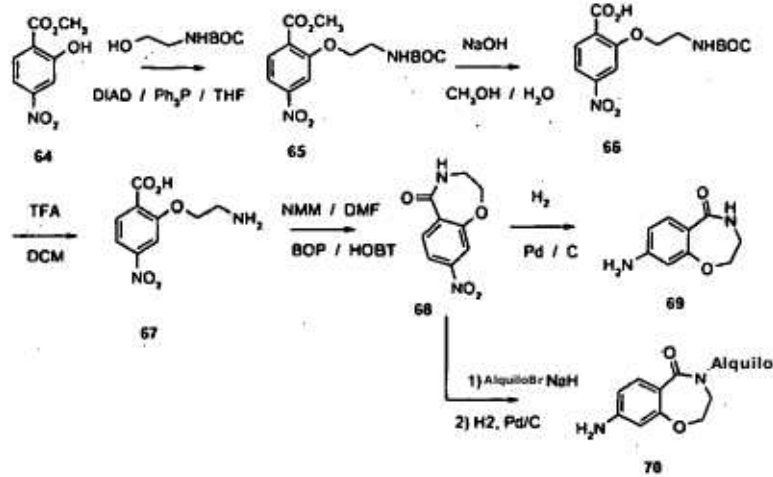
Esquema 14

30

35

40

45



50

Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-ilamina, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden prepararse según el Esquema 15. La alquilación reductora de etanolamina con **71**, o un derivado funcionalizado del mismo, seguido por ciclización con TBAF y la manipulación posterior dan compuestos de fórmula **75**, y derivados funcionalizados de los mismos.

55

Esquema 15

60

65

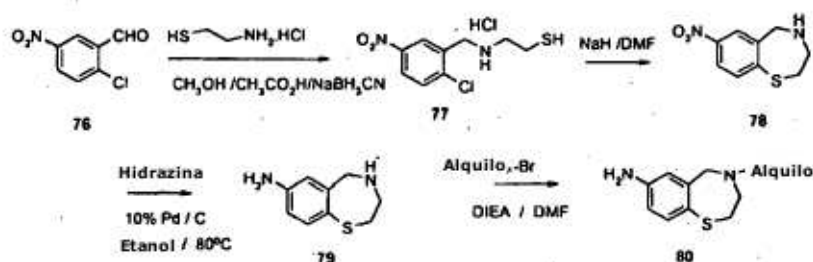


Del mismo modo, descrito en el Esquema 16, se pueden preparar compuestos de fórmula **1** o **3** en la que el sistema de anillo es 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (es decir, compuestos de fórmula **80**), y derivados funcionalizados de los mismos.

5

Esquema 16

10



15

20

25

30

35

40

Los compuestos de fórmula **1** o **3** en la que el sistema de anillo es 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4] diazepin-8-ilamina (es decir, compuestos de fórmula **84** y **88**) y 8-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (es decir, compuestos de fórmula **91**), y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar como se describe en el Esquema 17. Estos compuestos se preparan mediante la adición de una diamina funcionalizada apropiadamente a un derivado de ácido fluoro-nitrobenzoico (por ejemplo, **81**) para dar **82**, y derivados funcionalizados de los mismos. La diamina puede funcionalizarse con grupos alquilo como se muestra, pero no se limita a tal. Un sustrato apropiadamente protegido también es eficaz para la construcción de este sistema de anillo. Los compuestos de la fórmula **91**, y derivados funcionalizados de los mismos, están disponibles de **82** a través de la funcionalización y la reducción. Los compuestos de fórmula **84**, y derivados funcionalizados de los mismos, están disponibles por la reducción de borano y la manipulación del grupo funcional apropiado. Los análogos sustituidos de la fórmula **88**, y derivados funcionalizados de los mismos, están disponibles siguiendo los procedimientos conocidos en la literatura (por ejemplo, Baudoin, O. *et al.*, "Palladium-Catalyzed Borilation of Ortho-Substituted Phenyl Halides and Application to the One-Pot Synthesis of 2,2'-Disubstituted Biphenyls," *J. Org. Chem.*, 2000, 65(26), 9268-9271; Fang, Hao *et al.*, "An efficient synthesis of sterically hindered arylboronic acids," *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46(10), 1671-1674). Por ejemplo, los compuestos de la fórmula **86**, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden bromarse, seguido de la formación del éster de boronato catalizado en paladio. La oxidación de compuestos de boronato de la fórmula **87**, y derivados funcionalizados de los mismos, y la manipulación del grupo funcional apropiado dan compuestos de la fórmula **88**, y derivados funcionalizados de los mismos. Los compuestos de la fórmula **84** o **88**, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden añadir a una cloropirimidina apropiada de la fórmula **2** y funcionalizarse a continuación en esta etapa, para dar compuestos de la fórmula **90**, y derivados funcionalizados de los mismos.

45

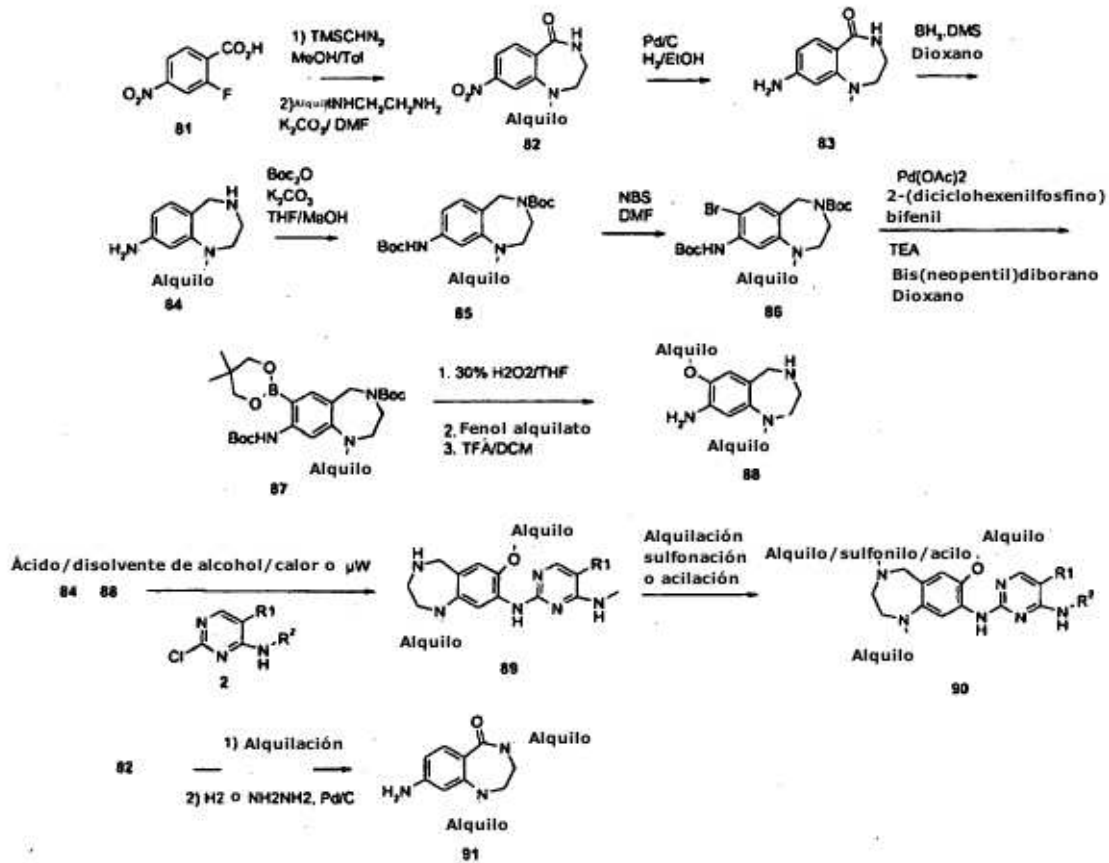
50

55

60

65

Esquema 17



Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona, y funcionalizados de los mismos, se pueden preparar como se describe en el Esquema 18. La secuencia es similar a la descrita en el Esquema 17, excepto que el ácido 2-fluoro-5-nitro-benzoico, o un derivado funcionalizado del mismo, se utiliza como material de partida. La manipulación del grupo funcional similar y la reacción con compuestos de fórmula 2 proporciona compuestos de la presente invención con un sistema de anillo 7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona o 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamina, y derivados funcionalizados de los mismos. El sistema de anillo de 6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona, y derivados funcionalizados de los mismos, también pueden prepararse en una secuencia similar utilizando ácido 2-fluoro-6-nitrobenzoico, o un derivado funcionalizado del mismo, como material de partida.

Esquema 18

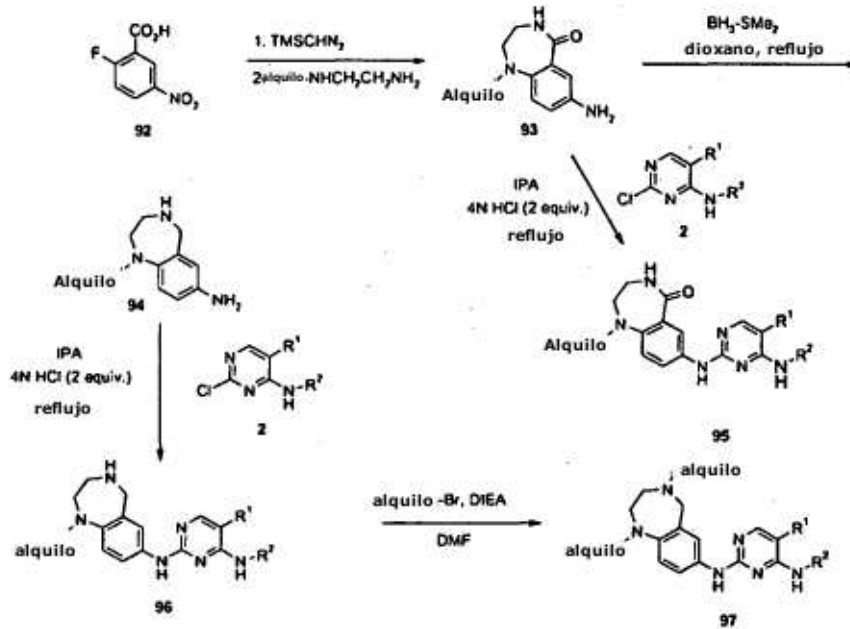
5

10

15

20

25



30

35

40

Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 2-amino-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7- diamina o 7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar utilizando una secuencia como se describe en el Esquema 19. Esto es similar a las secuencias conocidas en la literatura (por ejemplo, F. Yoshii, *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 2001, 84, 2051-2063, y P. Belanger, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 4329-4334). 1,2-bis-bromometil-benceno, o un derivado funcionalizado del mismo, puede desplazarse y descarboxilarse para dar los compuestos de fórmula 99, y derivados funcionalizados de los mismos; la nitración da compuestos de fórmula 100, y derivados funcionalizados de los mismos. La cetona puede convertirse en el compuesto difluoro de fórmula 101, el derivado ceto de fórmula 102, y derivados funcionalizados de los mismos, o someterse a aminación reductora para compuestos de fórmula 103, y derivados funcionalizados de los mismos. La cetona de fórmula 100 se puede convertir también en una amina primaria, y funcionalizarse posteriormente.

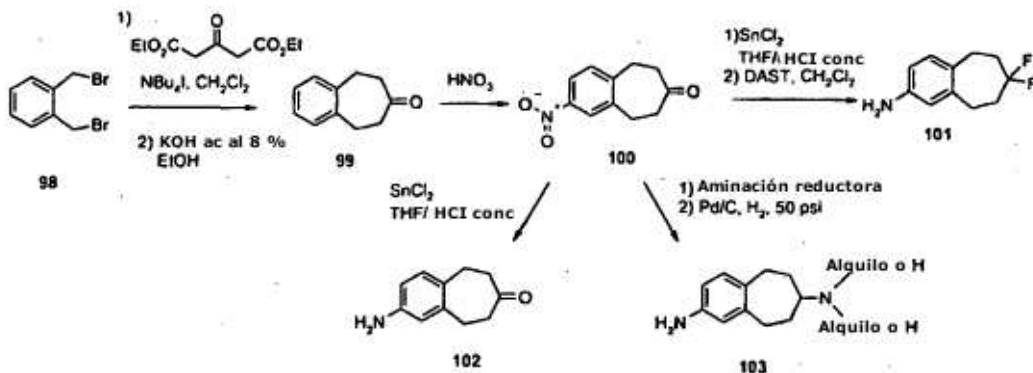
45

Esquema 19

50

55

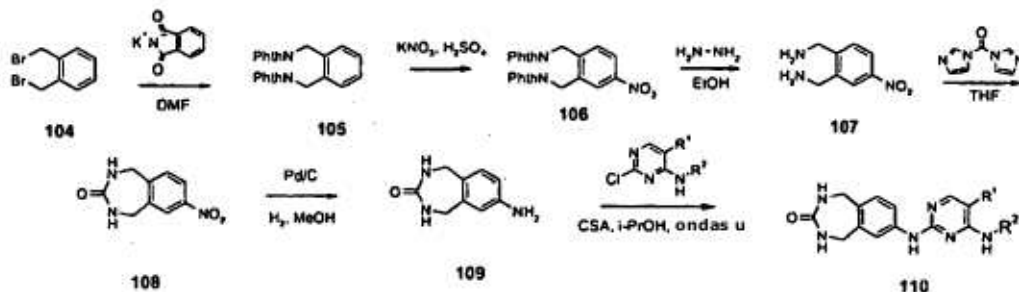
60



65

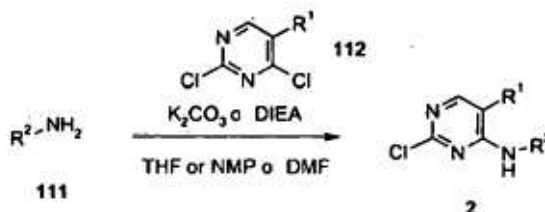
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 7-amino-1,2,4,5-tetrahidro (2,4)- benzodiazepin-3-ona, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden prepararse como describen Keenan *et al.* en *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 545 (Esquema 20). El intermedio preparado se acopla a compuestos de fórmula 2 para proporcionar los compuestos de la presente invención.

Esquema 20



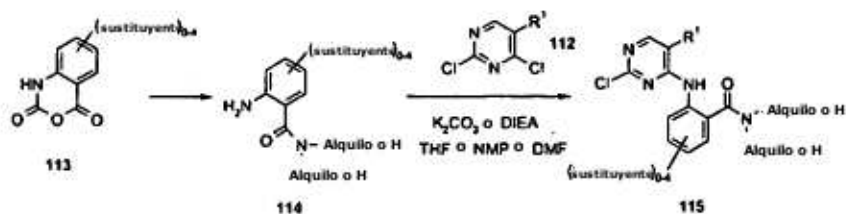
5 Los compuestos de fórmula 2 pueden prepararse en una variedad de formas. Por ejemplo, un amina R^2 de fórmula 111 puede acoplarse a un compuesto de fórmula 112 utilizando una base inorgánica, tal como K_2CO_3 , o una base orgánica, tal como base de Hunig, en una variedad de disolventes, tales como disolventes apróticos polares tales como THF, DMF o NMP (Esquema 21). Este esquema es eficaz para las aminas en las que R^2 es, por ejemplo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-15} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo, y heteroarilo, y derivados funcionalizados de los mismos en los que el grupo R^2 se sustituye por uno o más grupos funcionales. Los métodos de preparación de aminas R^2 de fórmula 111 son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 21



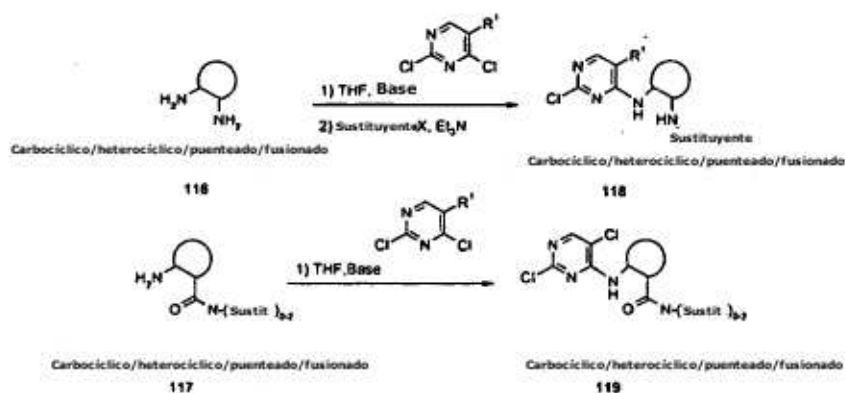
25 Por ejemplo, se pueden preparar según el Esquema 22 los compuestos de fórmula 2 en la que R^2 es una benzamida sustituida. Los anhídridos isatoicos funcionalizados opcionalmente de fórmula 113 pueden convertirse en 2-aminobenzamidas de fórmula 114 con una reacción con amina para la apertura del anillo. Esto puede hacerse reaccionar con compuestos de fórmula 112 para dar compuestos de fórmula 115.

Esquema 22



45 Los compuestos de fórmula 2 en la que R^2 es un anillo carbocíclico sustituido o anillo heterocíclico que se funcionaliza con una amina sustituida o un resto carboxamida puede prepararse según el Esquema 23. El anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de fórmula 116 o 117 puede estar parcial o totalmente saturado, y/o puentado y/o fusionado a otro anillo y puede abarcar una variedad de tamaños de anillo de anillos de 3-15 miembros y puede sustituirse opcionalmente. Los métodos de preparación de estos compuestos son bien conocidos por los expertos en la técnica.

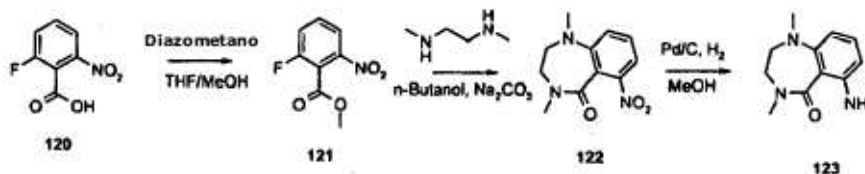
Esquema 23



Por ejemplo, los métodos para preparar productos isómeros individuales de compuestos de fórmula **116** y/o **117**, y/o precursores de los mismos que se convierten fácilmente en compuestos de fórmula **116** y/o **117**, incluyen, pero no se limitan a, los métodos que se describen en (a) Bennani, Youssef L. & Hanessian, Stephen, "*Trans-1,2-Diaminocyclohexane Derivatives As Chiral Reagents, Scaffolds, and Ligands for Catalysis: Applications in Asymmetric Synthesis and Molecular Recognition*," Chemical Reviews 1997, 97, 3161-3195; (b) "*Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*" E. Juaristi, Ed. (1997), Wiley-VCH, Nueva York, N. Y.; (c) Chandrasekhar, Srivari *et al.*, "*Oligomers of cis- β -norbornene amino acid: Formation of β -strand mimetics*," Chemical Communications, 2006, 14, 1548-1550, y (d) Davies, Stephen G. *et al.*, "*Asymmetric synthesis of (-)-(1R,2S)-cispentacin and related cis- and trans-2-amino cyclopentane- and cyclohexane-1-carboxylicacids*," Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1994,11, 1411-15.

Los compuestos de fórmula **3**, en la que el sistema de anillo es 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden prepararse siguiendo una secuencia descrita en el Esquema 24.

Esquema 24



Ácido 2-fluoro-6-nitrobenzoico **120**, o derivados funcionalizados de los mismos, pueden esterificarse en presencia de TMS-diazometano para proporcionar el éster deseado de fórmula **121**, y derivados funcionalizados de los mismos. La ciclización se puede efectuar calentando el producto en presencia de N,N-dimetiletileno diamina para proporcionar la nitro-benzazepinona deseada de fórmula **122**, y derivados funcionalizados de los mismos. Después de la reducción del grupo nitro, la anilina resultante de fórmula **123**, o un derivado funcionalizado del mismo, se obtiene y se puede hacer reaccionar con diversos compuestos de dicloropirimidina para proporcionar las dianas deseadas. En lugar de N,N-dimetiletileno diamina, pueden sustituirse otras diaminas para dar varios patrones de sustitución en el sistema de anillo de 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona.

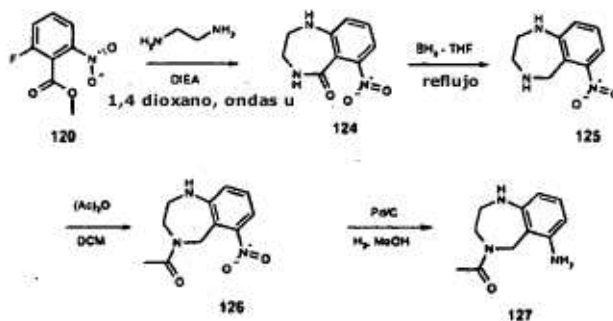
Los compuestos de fórmula **3**, en la que el sistema de anillo es 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamina, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden prepararse según el Esquema 25. Los compuestos de fórmula **120**, y los derivados funcionalizados de los mismos, pueden ciclarse a compuestos de fórmula **124**, y derivados funcionalizados de los mismos, que pueden reducirse para dar compuestos de fórmula **125**, y derivados funcionalizados de los mismos. La acilación y la reducción da compuestos de fórmula **127**, y derivados funcionalizados de los mismos, con la estructura de anillo de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamina.

Esquema 25

5

10

15



20

25

Los compuestos de fórmula 3, en la que el sistema de anillo es 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar siguiendo el Esquema 26. La transposición de Claisen de un compuesto de fórmula 128, o un derivado funcionalizado del mismo, seguido por la formación de triflato y la reacción de Stille con alil tributilo de estaño dan compuestos de fórmula 131, y derivados funcionalizados de los mismos. La ozonólisis y la aminación reductora con amoníaco (o equivalentes) producen el sistema de anillo deseado que puede reducirse en el grupo nitro para proporcionar compuestos de fórmula 133, y derivados funcionalizados de los mismos.

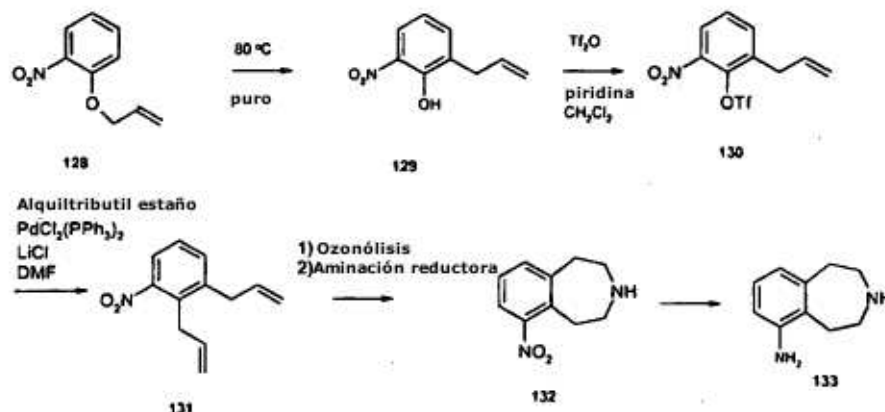
Esquema 26

30

35

40

45



50

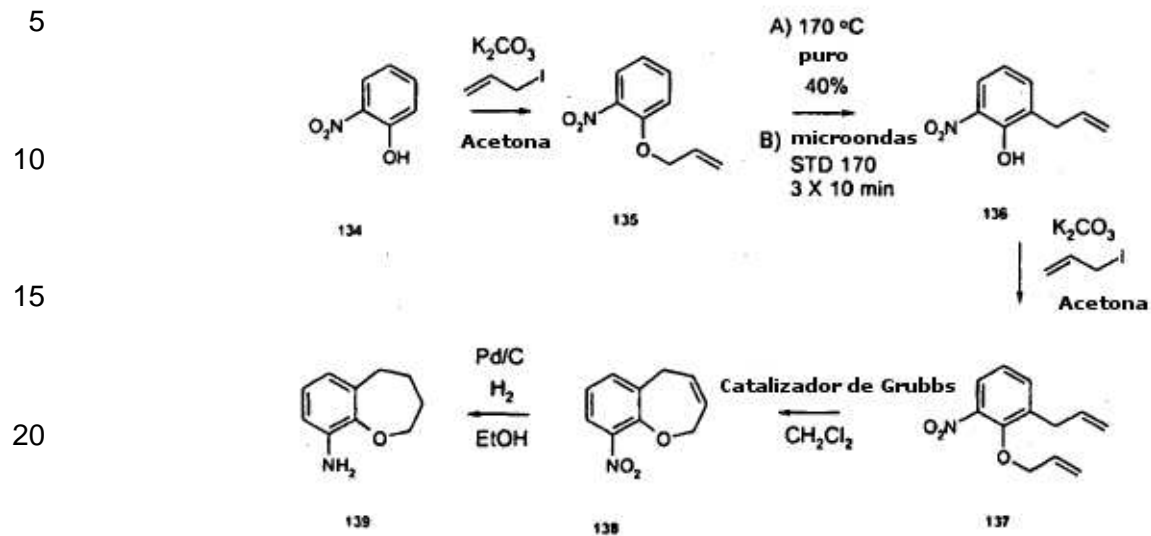
55

60

65

Los compuestos de fórmula 3, en la que el sistema de anillo es 2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamina, y derivados funcionalizados de los mismos, se pueden preparar según el Esquema 27. La alquilación de un compuesto de fórmula 134, o un derivado funcionalizado del mismo, proporciona compuestos de fórmula 135, y derivados funcionalizados de los mismos. La transposición de Claisen y la alilación proporcionan compuestos de fórmula 137, y derivados funcionalizados de los mismos. La ciclización utilizando metátesis de olefinas proporciona compuestos de fórmula 138, y derivados funcionalizados de los mismos, que pueden someterse a la reducción de las especies nitro para dar compuestos de la fórmula deseada 139, y derivados funcionalizados de los mismos.

Esquema 27



25

Los compuestos de fórmula **3**, en la que el sistema de anillo es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina o 7-sustituido-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden prepararse como se describe en el Esquema 28. La reducción de bis de un compuesto de fórmula **140**, o un derivado funcionalizado del mismo, dará el diol de fórmula **141**, y derivados funcionalizados de los mismos. La bromación de bis y la condensación con compuestos de fórmula **143**, o derivados funcionalizados de los mismos, da, después de la descarboxilación de bis, compuestos de fórmula **144**, y derivados funcionalizados de los mismos. La reducción proporciona 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina deseada de fórmula **145**, y derivados funcionalizados de los mismos. Los compuestos de fórmula **144**, y derivados funcionalizados de los mismos, pueden tratarse con una amina en condiciones reductoras, una variedad conocida por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, para proporcionar compuestos sustituidos de amina de fórmula **146**, y derivados funcionalizados de los mismos. La reducción a continuación, proporciona compuestos de fórmula **147**, y derivados funcionalizados de los mismos.

40

45

50

55

60

65

Esquema 28

5

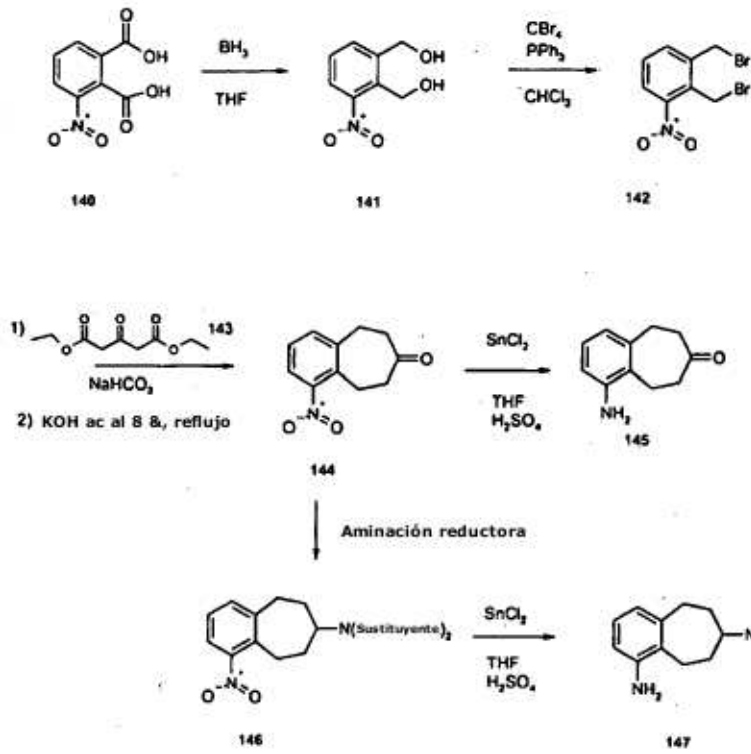
10

15

20

25

30



35

Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es N-((S)-2-amino-1-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-acetamida (Esquema 29) pueden prepararse mediante una reacción de Wittig de compuestos de fórmula 148 y compuestos de fórmula 149 proporcionando compuestos de fórmula 150. La reducción, la manipulación del grupo protector y la ciclización con ácido polifosfórico proporciona compuestos de fórmula 153. La nitración y la reducción/deshalogenación general proporciona compuestos de fórmula 155.

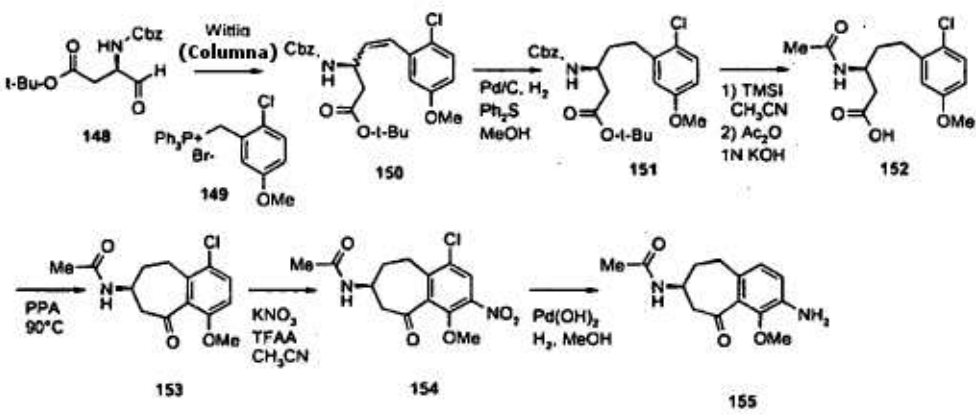
40

Esquema 29

45

50

55

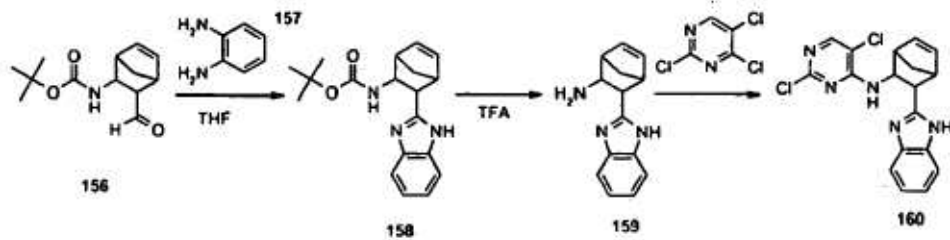


60

Los compuestos de fórmula 2 en la que el sistema de anillo es [3-(1H-benzimidazol-2-il)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)amina (Esquema 30) pueden prepararse a partir del derivado protegido de fórmula 156. La condensación con fenilendiamina y la desprotección proporciona compuestos de fórmula 159, que a su vez, se hacen reaccionar con tricloropirimidina para proporcionar compuestos de fórmula 160.

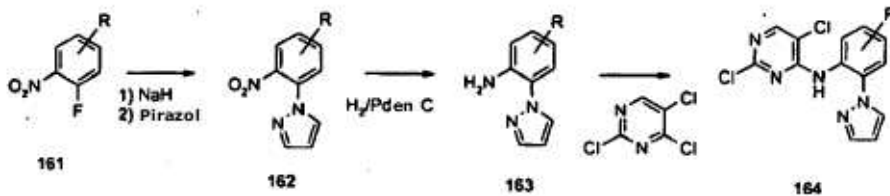
65

Esquema 30



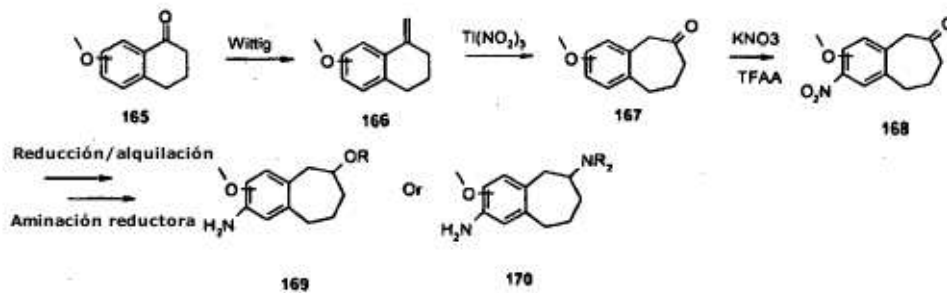
Los compuestos de fórmula 2 en la que los sistemas de anillo es 2,5-Dicloropirimidin-4-il)-(2-pirazol-1-ilfenil)-amina sustituida (Esquema 31) pueden prepararse mediante la adición de pirazol a un compuesto de fórmula 161. La reducción y la adición de tricloropirimidina proporciona compuestos de fórmula 164.

Esquema 31



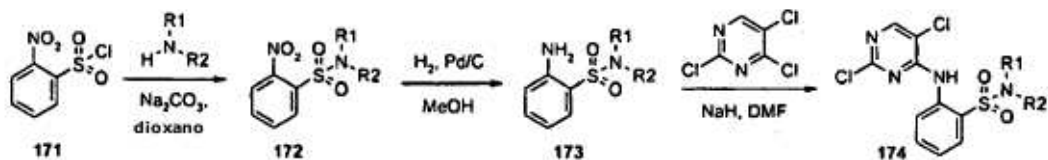
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptano-2,6-diamina o 6-alcoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptan-2-ilamina pueden construirse a partir de una tetralona sustituida apropiadamente de fórmula 165 mediante la reacción de Wittig y la expansión de anillo mediada por talio (J.Med.Chem, 1981, 24429) para dar compuestos de fórmula 167. Después de una nitración y funcionalización, se pueden preparar los compuestos de fórmula 169 y 170.

Esquema 32



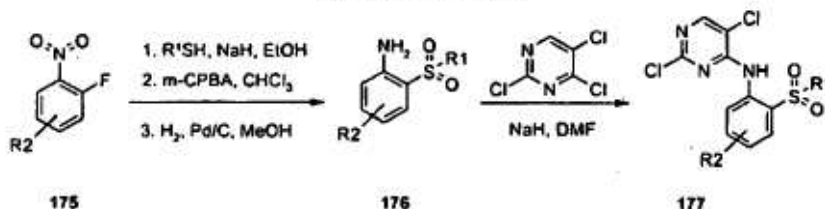
Los compuestos de fórmula 2 en la que el sistema de anillo es 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida (Esquema 33) pueden prepararse mediante la adición de una amina sustituida apropiadamente en compuestos de fórmula 171. La reducción y la adición de tricloropirimidina dan compuestos de fórmula 174.

Esquema 33



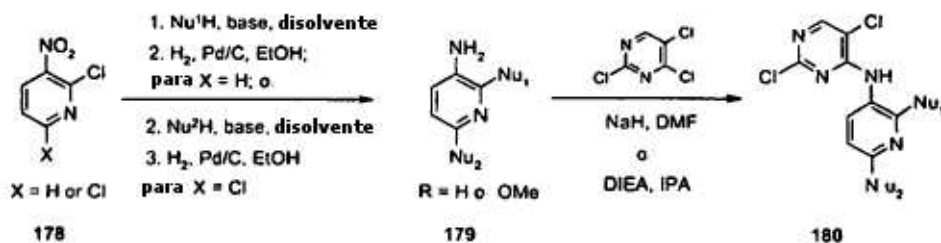
Los compuestos de fórmula 2 en la que el sistema de anillo es de (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-Alquillsulfonyl-fenil)-amina pueden prepararse de forma análoga a la secuencia en el Esquema 34. El desplazamiento de compuestos de fórmula 175 con un tiol apropiado, seguido por oxidación en la sulfona, reducción y adición de triclopirimidina dará compuestos de fórmula 177.

Esquema 34



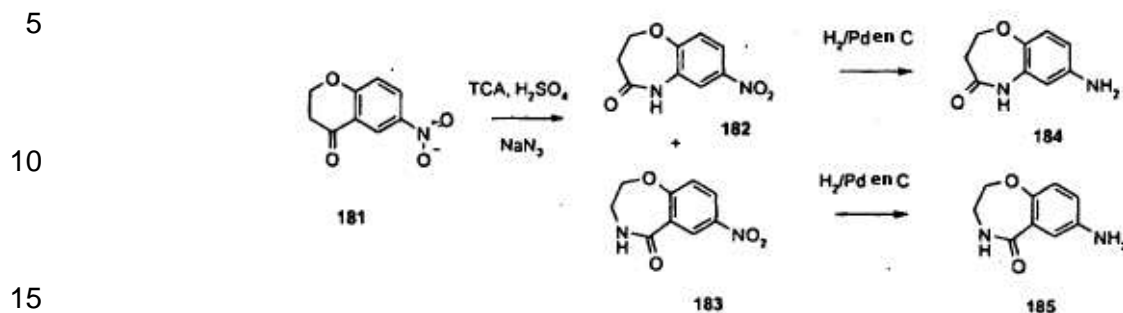
Los compuestos de fórmula 2 en la que el sistema de anillo es una (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)piridin-3-il-amina sustituida pueden prepararse de manera análoga a la secuencia que se describe en el Esquema 35. El desplazamiento de cloro en los compuestos de fórmula 178 con un nucleófilo apropiado (Nu¹H) seguido de la reducción u otra adición de nucleófilo proporciona la anilina de fórmula 179 que tras la adición a la triclopirimidina da compuestos de fórmula 180.

Esquema 35



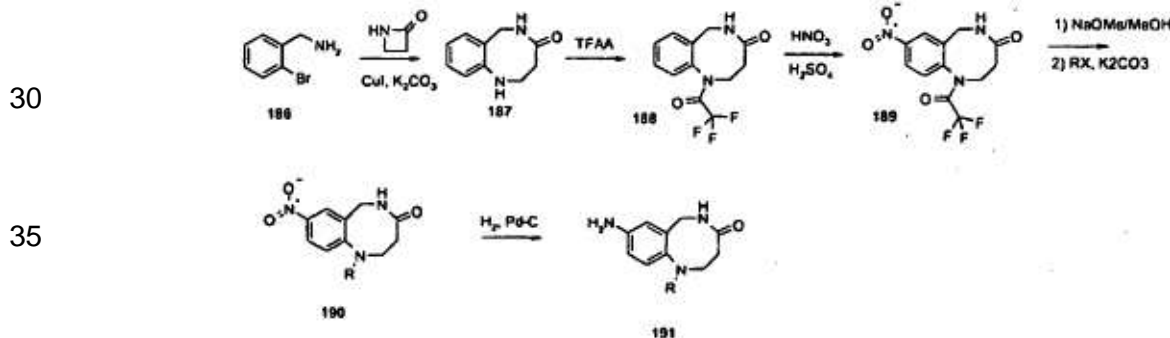
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza benzocicloheptan-8-ona o 7-metil-3,4-dihidro-2H-benzof[1,4]oxazepin-5-ona (Esquema 36) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 181 por una reacción de Schmidt y reducción para dar compuestos de fórmula 184 y 185. Se puede instalar una sustitución adecuada utilizando métodos para los expertos en la técnica .

Esquema 36



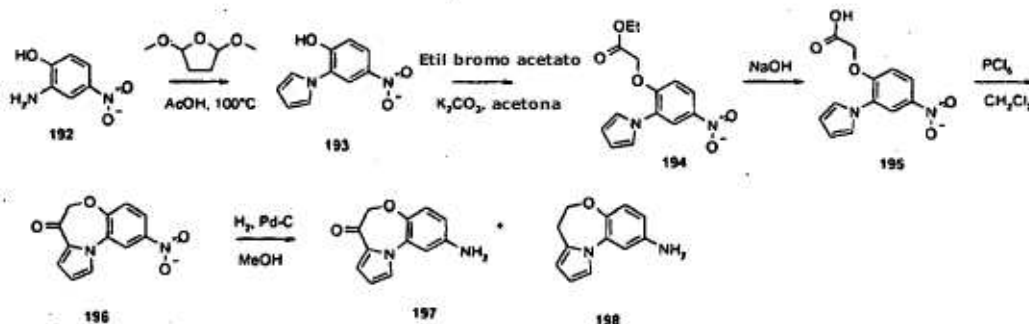
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocin-4-ona pueden prepararse de forma análoga a una secuencia en el Esquema 37. La apertura del anillo de azetidiona con compuestos de fórmula 186 proporciona el anillo de 8 miembros. La acilación, la nitración y a continuación la desprotección, la funcionalización seguido de la reducción proporcionan los compuestos de fórmula 191.

Esquema 37



Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 9-amino-6-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-4-ona o 4,5-dihidro-6-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-9-ilamina pueden prepararse como se describe en el Esquema 38. La protección de la anilina del compuesto de fórmula 192 como el pirrol seguido de alquilación y la saponificación proporcionan compuestos de fórmula 195. La ciclización con PCl_5 y la reducción proporcionan los compuestos de fórmula 197 y 198.

Esquema 38



Los compuestos de fórmula 1 o 3 que tienen el sistema de anillo de 3-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (Esquema 39) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 199 a través de la yodación y el desplazamiento con azida para dar compuestos de fórmula 201. La reducción y la funcionalización seguido de la

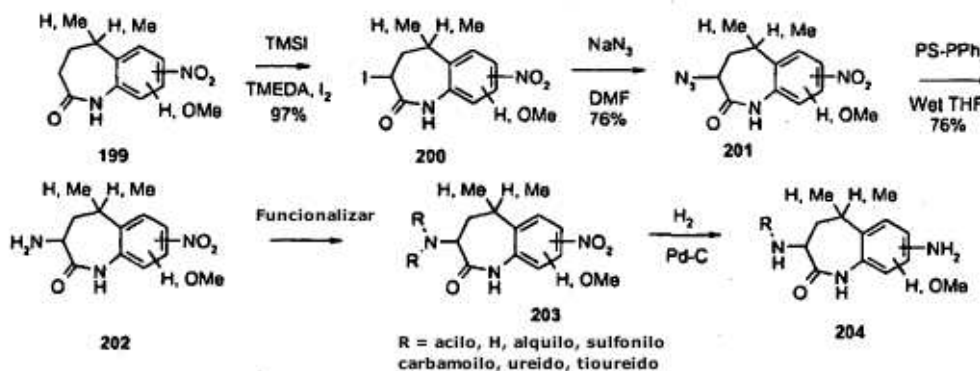
reducción de nitro da compuestos de fórmula 204.

5

Esquema 39

10

15



20

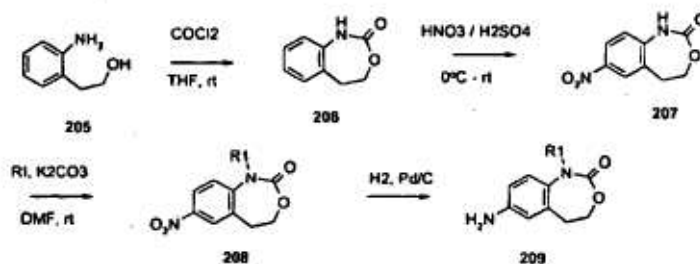
Los compuestos de fórmula 1 o 3 que contienen el sistema de anillo de 2-amino-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzocicloheptan-6-ona (Esquema 40) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 205, mediante la formación del anillo con cloruro de oxalilo, nitración, funcionalización y reducción para dar compuestos de fórmula 209.

25

Esquema 40

30

35



40

Los compuestos de fórmula 2 en la que el sistema de anillo es un sistema heteroariloamido se describen en el Esquema 41. El carboxilato de fórmula 210 puede esterificarse y nitrarse a continuación para dar el compuesto de fórmula 212. La reducción y adición de tricloropirimidina dan compuestos de fórmula 214.

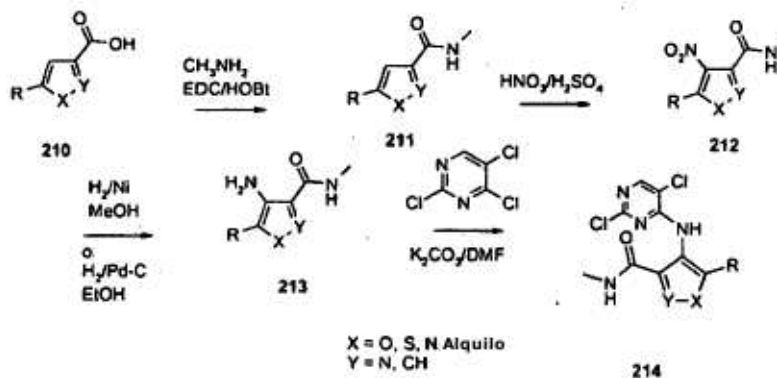
45

Esquema 41

50

55

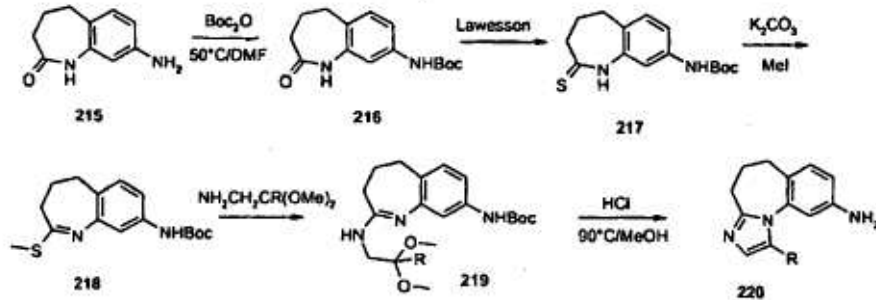
60



65

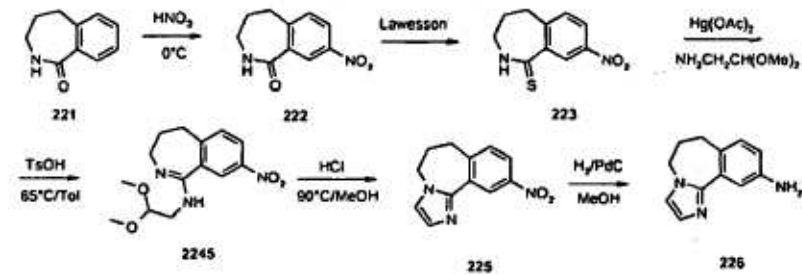
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 215 formando el derivado BOC, a continuación la tioamida con reactivo de Lawesson seguido de alquilación S. La condensación y la ciclización proporcionan compuestos de fórmula 220.

Esquema 42



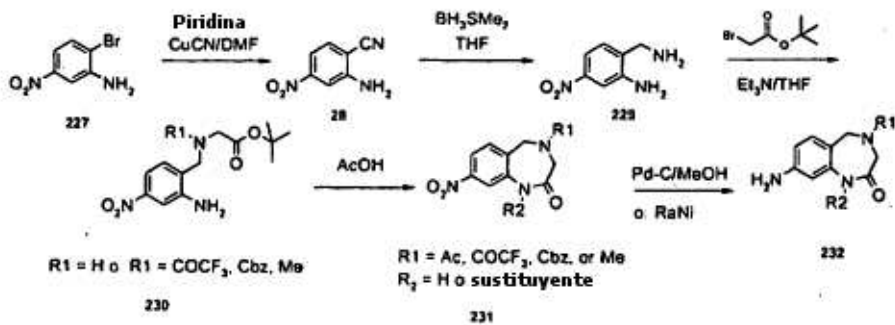
Una secuencia similar con la lactama regioisomérica de fórmula **221** puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula **226** con un sistema de anillo 5,6-dihidro-4H-1,3a-diazabenz[e]azuleno (Esquema 43) en la serie de fórmula **1** o **3**.

Esquema 43



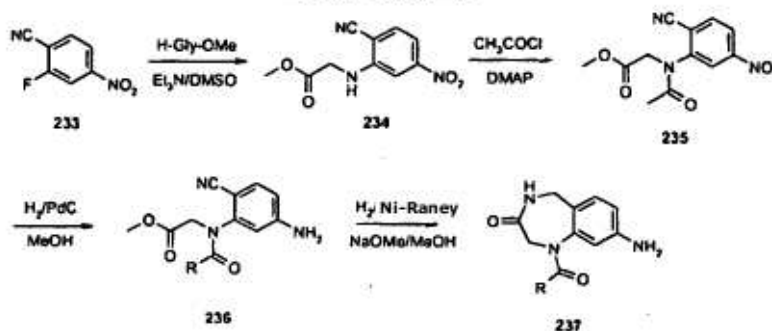
Los compuestos de fórmula **1** o **3** en la que el sistema de anillo es 8-amino-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **227** (Esquema 44). La cianación seguida de reducción da compuestos de fórmula **229**. La funcionalización y la ciclización dan compuestos de fórmula **231**. La funcionalización en esta etapa puede proporcionar una variedad de grupos en R² y la reducción proporciona compuestos de fórmula **232**.

Esquema 44



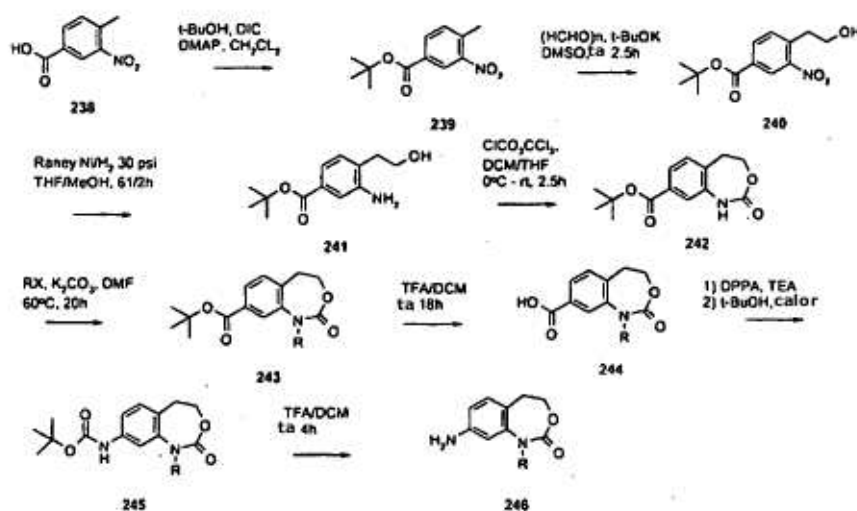
Los compuestos de fórmula **1** o **3** en la que el sistema de anillo es 8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4] diazepin-3-ona] pueden prepararse (Esquema 45) siguiendo la secuencia a partir de compuestos de fórmula **233**. El desplazamiento del flúor con éster metílico de la glicina seguido de acilación, reducción y ciclización reductora da compuestos de fórmula **237**.

Esquema 45



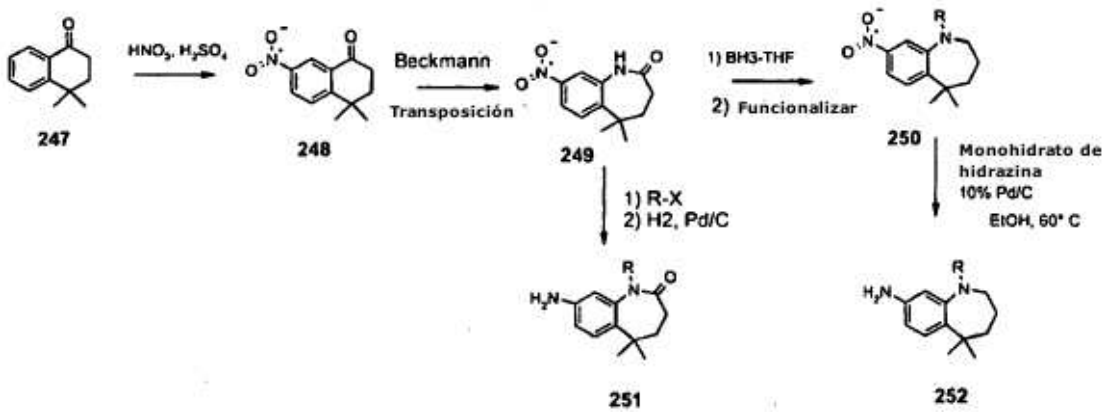
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 3-amino-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzocicloheptan-6-ona pueden prepararse siguiendo la secuencia que se describe en el Esquema 46 a partir de compuestos de fórmula **238**. La esterificación seguida de homologación da compuestos de fórmula **239**. La reducción del nitro a la anilina y la ciclización dan compuestos de fórmula **242**. La funcionalización del nitrógeno de uretano y una transposición de Curtius proporcionan los compuestos de fórmula **246**.

Esquema 46



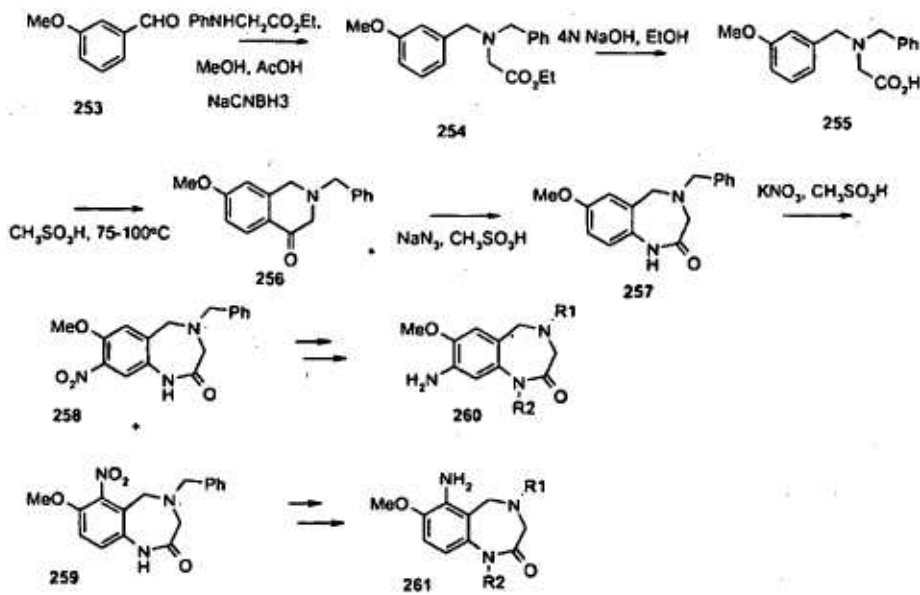
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona y 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamina pueden prepararse mediante la nitración de tetralona de fórmula **247**, seguido por la transposición de Beckman para dar la lactama de 7 miembros. La funcionalización y la reducción del nitro dan compuestos de fórmula **X251**. La lactama puede reducirse para dar compuestos de fórmula **250** que siguen una secuencia similar para dar compuestos de fórmula **252**.

Esquema 47



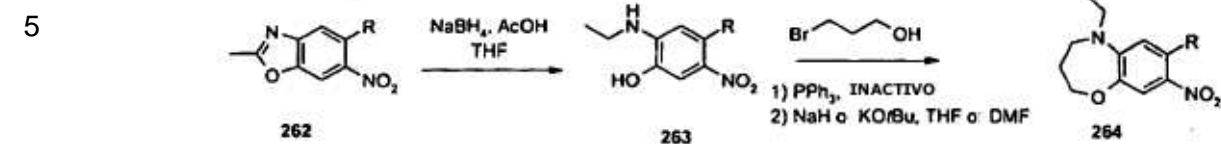
Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es una 1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4] diazepin-2-ona sustituida por metoxi pueden prepararse siguiendo una secuencia descrita en el Esquema 48. Aminación reductora con compuestos de fórmula 253, seguida de la saponificación y los compuestos de ciclización de fórmula 255. La expansión de anillo de Schmidt y la nitración proporcionan derivados de regioisómeros separables de fórmula 258 y 259 que pueden manipularse a través de transformaciones de grupos funcionales convencionales para dar compuestos de fórmula 260 y 261.

Esquema 48



Los compuestos de fórmula 1 o 3 en la que el sistema de anillo es e 6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocicloheptano sustituido pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 262 mediante la reducción y a continuación el desplazamiento de Mitsunobu y la ciclización alquilativa para dar compuestos de fórmula 264.

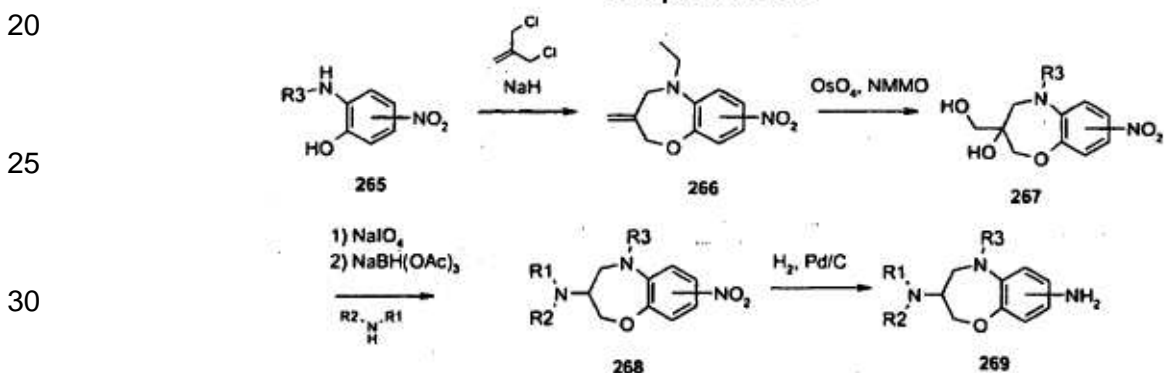
Esquema 49



15

Los compuestos de fórmula 1 o 3 que contienen el sistema de anillo de 6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocicloheptan-7-ilamina (Esquema 50) pueden prepararse mediante alquilación de bis de compuestos de fórmula 265. El clivaje oxidativo a la cetona y la aminación reductora dan compuestos de fórmula 268 que después de la manipulación convencional da compuestos de fórmula 269.

Esquema 50



35 VI. Biología

Ensayo de quinasa ALK

40

45

50

Los compuestos del ejemplo se testaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad quinasa de ALK expresada en baculovirus utilizando una modificación del protocolo de ELISA informado para trkA en Angeles, TS *et al.*, *Anal. Biochem.* 1 996, 236, 49-55. La fosforilación del sustrato, fosfolipasa C-gamma (PLC- γ) generó como una proteína de fusión con glutatión S-transferasa (GST) como se informó en Rotin, D. *et al.*, *EMBO J.* 1992, 11, 559-567, se detectó con un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio y medido por fluorescencia de resolución temporal (TRF). En resumen, cada placa de 96 pocillos se recubrió con 100 μl /pocillo de 10 $\mu\text{g/ml}$ de sustrato (fosfolipasa C- γ) en solución salina tamponada con Tris (TBS). La mezcla de ensayo (volumen total = 100 μl /pocillo) consiste en 20 mM de HEPES (pH 7,2), 1 μM de ATP (nivel K_m), 5 mM de MnCl_2 , BSA al 0,1 %, DMSO al 2,5 %, y se añadieron diversas concentraciones del compuesto de ensayo a la placa de ensayo. La reacción se inició mediante la adición de enzima (30 ng/ml ALK) y se dejó seguir a 37 °C durante 15 minutos. La detección del producto fosforilado se realizó mediante la adición de 100 μl /pocillo de anticuerpo PT66 marcado con Eu-N1 (Perkin Elmer # AD0041). La incubación a 37 °C continuó durante una (1) hora, seguido por la adición de 100 μl de disolución potenciadora (Wallac #1244-105). La placa se agitó suavemente y tras treinta minutos, se midió la fluorescencia de la solución resultante utilizando el lector de placas multietiqueta EnVision 2100 (o 2102) (Perkin Elmer).

55

Se realizó el análisis de datos utilizando ActivityBase (IDBS, Guilford, Reino Unido). Los valores de IC_{50} se calcularon trazando el porcentaje de inhibición frente a \log_{10} de la concentración del compuesto y ajustando la ecuación de la regresión no lineal de la dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable) en XLFit (IDBS, Guilford, Reino Unido).

Ensayo de quinasa c-Met

60

65

La actividad de la quinasa c-Met se evaluó utilizando los mismos métodos que para ALK, con las siguientes modificaciones: las placas se recubrieron con 20 $\mu\text{g/ml}$ de fosfolipasa C- γ y la mezcla del ensayo consistió en 50 mM de HEPES (pH 7,2), 50 mM de NaCl, 1 μM de ATP (nivel K_m), 4 mM de MnCl_2 , Triton X-100 al 0,01 %, BSA al 0,02 %, DMSO al 2,5 %. Las reacciones se iniciaron con 10 ng/ml de c-Met (dominio citoplásmico, Invitrogen Corporation # PV3143).

Resultados

Los datos biológicos para los compuestos del ejemplo se presentan en la siguiente Tabla 1.

5

IC ₅₀ > 10µM	+
IC ₅₀ 10µM-1µM	++
IC ₅₀ 1µM-0,1µM	+++
IC ₅₀ < 0,1µM	++++

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
1	++++	++++	1026	++++	+
2	++++	++++	1027	++++	++
3	++++	++	1028	++++	+++
4	++++	++++	1029	+++	++
5	++++	++++	1030	++++	+++
6	++++	++++	1031	++++	+
7	++++	++++	1032	++++	+++
8	++++	++++	1033	++++	+++
9	++++	++++	1034	++++	+++
10	++++	++++	1035	++++	+++
11	++++	++++	1036	++++	+++
12	++++	++++	1037	++++	+++
13	++++	++	1038	++++	+++
14	++++	++++	1039	++	+++
15	++++	++++	1040	+++	+++
16	++++	++++	1041	++++	+++
17	++++	++++	1042	+++	++++
18	++++	++	1043	+++	++++
19	++++	++++	1044	++++	++++
20	++++	+++	1045	++++	++++
31	++++	++++	1046	++++	++++
32	++++	++++	1047	++++	+
33	++++	++++	1048	++++	+
34	++++	++++	1049	++++	+
35	++++	+++	1050	++++	+
36	++++	++	1051	++++	+
37	++++	++	1052	++++	+
38	++++	++++	1053	++++	+
39	++++	+++	1054	++++	+
40	++++	++	1055	++++	+
41	++++	++++	1056	++++	++
42	++++	++++	1057	++++	+
43	++++	++++	1058	++++	+
44	++++	++++	1059	++++	+
45	++++	++++	1060	++	++
46	++++	++++	1061	+	++
47	++++	++++	1062	+	++
48	++++	++	1063	++	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
49	++++	+	1064	++	++
50	++++	+	1065	+	+++
51	++++	++++	1070	+++	+
61	++++	+++	1071	+++	+
62	++++	+++	1072	+++	+
63	+++	++++	1073	+++	+
64	+++	++++	1074	+++	+
65	+++	+++	1075	++	+
66	++++	++	1076	+++	+
67	++++	++++	1077	+++	+
68	++++	++++	1078	+++	+
69	++++	++++	1079	++++	++++
70	++++	++++	1080	++++	++++
71	++++	+++	1081	++++	++
72	++++	+++	1082	++++	++
73	++++	+++	1083	++++	++
74	+++	+	1084	++++	++
75	++++	++	1085	++++	+
76	++++	+++	1086	++++	+++
77	++++	+++	1087	++++	++
78	++++	+++	1088	++++	++
79	++++	++++	1089	++++	++
80	++++	++++	1090	++++	++
81	++++	+++	1091	++++	+
82	++	+++	1092	++++	++
83	++++	+++	1093	++++	+
84	++++	+++	1094	++++	+
85	++++	+++	1095	++++	+
86	++++	+++	1096	++++	+
87	++++	+++	1097	++++	+
88	++++	++	1098	++++	++
89	++++	+++	1099	++++	++
90	+++	++++	1100	++++	++
91	+++	++++	1101	++++	+
92	++	+	1102	++++	++++
93	+	+	1103	++++	+
101	++++	++++	1104	++++	+

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
102	++++	++++	1111	++++	+
103	++++	++++	1112	++++	+
104	++++	+++	1113	++++	+
105	++++	+	1114	+++	++
106	++++	+++	1115	++++	++
107	++++	+++	1116	++++	++
108	++++	++++	1117	++++	+
109	++++	++	1118	++++	+
110	++++	+++	1119	++++	++
111	++++	+	1120	++++	+
112	++++	+	1121	++++	+
113	++++	+	1122	++++	+
114	+	+	1123	++++	+
115	++++	+	1124	++++	+
116	++++	++	1125	++++	+
117	++++	+	1126	++++	+
118	++++	+	1127	++++	++
119	++++	+	1128	++++	+
120	++++	+	1129	++++	+
121	++++	+	1130	++++	+
122	++++	++	1131	++++	+
123	+++	+	1132	++++	+
124	++++	+	1133	++	+
125	++++	+	1134	+	+
126	++++	++	1135	++++	+
127	++++	+	1136	+++	++
128	++++	+	1137	+++	+
129	++++	+	1138	+++	+
130	++++	+	1139	++	+
131	++++	+	1140	++	+
132	++	+	1141	++++	++
133	++++	+	1142	++++	++
134	++++	++	1143	++++	+
135	++++	+	1144	++++	+
136	++++	+	1145	++++	+
137	+++	+	1146	++++	+
138	++++	++	1147	++++	+

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa						
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	
5	139	++++	+	1148	++++	++
	140	++++	+	1149	++++	++
10	141	+++	+	1150	++++	+
	142	++++	+	1151	++++	++
	143	++++	+	1152	++++	++
15	144	++++	++	1153	++++	+
	145	++++	++	1154	++++	+
	146	++++	+++	1155	++++	+
20	151	++++	+	1156	++++	+
	152	++++	++	1157	++++	++
	153	++	++	1158	++++	++
25	154	+++	+	1159	++++	+
	155	++++	+	1160	++++	+
	156	++++	++++	1161	++++	+
30	157	++++	++	1162	++++	+
	158	++++	+++	1163	++++	+
	159	++++	+++	1164	++++	++
35	160	+++	++	1165	++++	++
	161	++++	+++	1166	++++	+
	162	++++	++	1167	++++	+
40	163	++++	++	1168	++++	+
	164	+++	++++	1169	++++	+
	165	+++	++	1170	++++	++
45	166	++++	++	1171	++++	++
	171	++	++	1172	++++	+
	172	++++	++++	1173	++++	+
50	173	++++	+++	1174	++++	+
	174	++++	+++	1175	++++	+
	175	++++	++	1176	++++	+
55	176	+++	++	1177	++++	+
	177	++++	+++	1178	++++	+++
	178	++++	++++	1179	++++	+
60	179	++++	+++	1180	++++	+
	180	++++	+++	1181	++++	++
	181	++++	++	1182	++++	+
	182	+++	+	1183	++++	+
65	183	++++	++++	1184	++++	+

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
191	++++	++++	1185	++++	+
192	++++	++++	1186	++++	+
193	++++	+++	1187	++++	+
194	++++	+++	1188	++++	++
195	++++	++++	1189	++++	+
196	++++	++++	1190	++++	+
197	++++	++++	1191	++++	++
198	++++	++	1192	++++	++
199	++++	++	1193	++++	+++
200	++++	+++	1194	++++	++
211	+++	++	1195	++++	++
212	++	++	1196	++	+
213	++	+	1197	++	+
214	+++	++	1198	++++	+
215	+	+	1199	+++	+
216	++++	+++	1200	++++	++
217	++++	+++	1201	++++	+
218	++++	+++	1202	+++	+
219	+++	+	1203	+++	+
220	++++	++	1204	++++	+
221	++++	+++	1205	++++	++
222	++++	++	1206	++++	++
223	++++	+	1207	++++	++
224	++++	+++	1208	++++	+
225	++++	++	1209	++++	+
226	++++	++	1210	++++	++
227	++++	++++	1221	+++	++++
228	++++	+++	1222	+++	+++
229	+	+	1223	+++	+++
230	++++	++	1224	++++	++++
231	+++	++	1225	+++	++
232	++++	+	1226	+++	++
233	++++	+	1227	+++	+++
234	++++	+	1228	+++	++++
235	++++	++	1229	+++	+++
236	+++	++	1230	++++	++++
241	++++	+++	1231	++++	++++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
242	++++	++	1232	+++	++
243	++++	+	1233	+++	+++
244	++	+	1234	++++	+++
245	++	+	1235	++++	+++
246	++	+	1236	++++	++++
247	++++	+	1237	++++	+++
248	++++	+	1238	++++	++++
249	++++	+	1239	++++	++
250	++++	+	1240	++++	++++
251	++++	+	1241	+++	+++
252	++++	+	1242	++++	+++
253	++++	++	1243	++++	++++
254	++++	+	1244	++	++
255	++++	+	1245	+++	+++
256	++++	+	1246	+++	++++
257	++++	+	1247	++++	+++
258	++++	+	1248	++++	++++
259	++++	+++	1249	++++	+++
260	++++	+	1250	++++	+++
261	++++	+	1251	+++	++
262	++++	++	1252	++++	++
263	++++	+	1253	++++	++
264	++++	++	1254	++++	++
265	++++	+++	1255	+++	++
271	++++	++++	1256	+++	++
272	++++	+++	1257	++++	+++
273	++++	++++	1258	+++	++
274	++++	++++	1259	+++	++
275	++++	++++	1260	++++	++
276	+++	++++	1261	++	+
277	++++	++++	1262	+++	++
278	++++	++++	1263	+++	++
279	++++	++++	1264	+++	++
280	++++	++++	1265	+++	++
281	++++	++++	1266	++++	++
282	++++	++++	1267	+++	++
283	++++	++++	1268	+++	++++

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
284	++++	+++	1269	+++	++++
285	++++	++++	1270	+++	++++
286	++++	++++	1271	+++	++++
287	++++	+++	1272	++++	++++
288	++++	+++	1273	+++	+++
289	++++	+++	1274	+++	+++
290	+++	+	1275	++	++
291	++++	++	1276	+++	+++
292	++++	++	1277	+++	+++
293	++++	++	1278	++++	++++
294	++++	+++	1279	+++	++++
295	++++	+++	1280	++++	++++
296	++++	+++	1281	+++	++
297	+++	+	1282	++++	++
298	+++	++	1283	++	+
299	+++	++	1284	+++	++
300	+++	++	1285	+++	++++
301	+++	++	1286	++	++
302	++++	++	1287	+++	++
303	+++	++	1288	+++	++++
304	+++	++	1289	+++	++++
305	+++	+	1290	++	++++
306	+++	+	1291	++	++++
307	++	+	1292	+++	++++
308	++++	++++	1293	++++	++++
309	++++	+++	1294	++++	++++
310	++++	+++	1295	+++	++++
311	++++	++++	1296	+++	++++
312	+++	++++	1297	+++	++++
313	+++	++++	1298	+++	++++
314	+++	++++	1299	+++	++++
315	+++	+++	1300	+++	++++
316	++++	+++	1301	++++	++++
317	+++	+++	1302	++++	++++
318	++	+	1303	++++	++++
319	+++	+	1304	++++	+++
320	++++	++	1305	++++	++++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
321	++++	+++	1307	+++	++
322	++++	++++	1308	+++	++
323	++++	+++	1311	++++	+
324	++++	++	1312	++++	+
325	++++	+++	1313	++++	+
326	++++	+++	1314	++++	+
327	++++	++++	1315	++++	+
328	++++	++++	1316	++++	+
329	++++	++	1317	++++	+
330	++++	+	1318	+++	+
331	++++	+++	1319	++++	+
332	++++	++++	1320	++++	+
333	++++	++	1321	++++	+
334	++++	+++	1322	++	+
335	++++	++++	1323	++++	+++
336	++++	+++	1324	++++	++
337	++++	+	1325	++++	+++
338	++++	+++	1326	++++	++
339	++++	++++	1327	++++	++
340	++++	+++	1328	++++	++
341	++++	+++	1329	++++	++++
342	++++	+++	1330	++++	+
343	++++	++++	1331	++++	+
344	++++	+++	1332	++++	+
345	++++	++++	1333	++++	+
351	++++	++++	1334	++++	+
352	++	++++	1335	++++	+
353	++	++	1336	++++	+
354	++++	++++	1337	++++	+
355	++++	+++	1338	+++	+
356	++++	++++	1339	+++	+
357	++	++++	1340	++++	+
358	++++	++++	1341	++++	+
359	++++	++++	1342	++++	++
360	++	++++	1343	++++	+
361	++	++++	1344	++++	+
362	++++	++++	1345	++++	+

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa

Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
371	+++	++	1346	++++	++
372	++++	+++	1347	++++	++
373	++++	+	1348	++++	+
374	+++	+	1349	++++	+
375	++++	+	1350	++++	+
376	++++	++	1351	++++	+
381	++++	++++	1352	++++	+
382	+++	+++	1353	++++	+
383	++++	++	1354	++++	+
384	++++	++++	1355	++++	+
385	++++	+++	1356	++++	+
386	++++	+++	1357	++++	+
387	++++	++++	1358	++++	+
388	++++	++	1359	++++	+
389	+++	+++	1361	++++	++++
390	++++	++++	1362	+++	++++
391	++++	+	1363	++++	++++
392	++++	++	1364	++++	++
393	++++	+	1365	++++	++++
394	++++	+++	1366	++++	++++
395	++++	+++	1367	++++	++++
396	++++	++++	1368	++++	++
397	++++	+++	1369	++++	++++
398	++++	+	1370	+++	++++
399	+++	+++	1371	++++	+++
400	+++	+++	1372	++++	++++
401	+	+++	1373	+++	++++
411	++++	++++	1374	++++	+++
412	++++	++++	1375	+++	++++
413	++++	++++	1376	++++	+++
414	++++	++++	1377	++++	+++
415	++++	+++	1378	+++	+
416	++++	++++	1379	++	++
417	++++	++++	1380	++	+
418	++++	++++	1381	+++	++
419	++++	++++	1382	+++	++
420	++++	++++	1383	+++	++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa

Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
421	++++	+++	1384	+++	++
422	++++	++	1385	+++	++
423	++++	+++	1386	+++	++
424	++++	++	1387	++++	++++
425	++++	+++	1388	++++	++++
426	++++	+++	1389	++++	+++
427	++++	+	1390	++++	+++
428	++++	++++	1391	++++	+
429	++++	+++	1392	++++	+
430	++++	++	1393	++++	+
431	++++	++	1394	++++	+
432	++++	++++	1395	++++	+++
441	++++	+++	1396	++++	+++
442	++++	++	1397	+++	+++
443	++++	++	1398	++++	++
444	++++	++	1399	++++	++
445	++++	++++	1400	+++	++
446	++++	+++	1401	+++	+++
447	+++	+++	1402	+++	++
448	++++	++++	1403	++++	++++
449	++++	+++	1404	+++	+++
450	++++	+++	1405	+++	++++
451	+++	++	1406	+++	++++
452	++++	++	1407	+++	++++
453	++++	++	1408	++++	+++
454	+++	++	1409	+++	+++
455	+++	++	1410	+++	+++
456	++++	++++	1411	+++	++
457	+++	+++	1412	+++	+++
459	++++	++	1413	++++	+++
460	+++	++++	1414	+++	++++
461	++++	+	1415	++++	++++
462	++++	+	1416	+++	+++
471	++++	++	1417	+++	++++
472	++++	+++	1418	+++	+++
473	++++	+++	1419	++++	++++
474	++++	+++	1420	++++	+++

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa						
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	
5	475	++++	++	1421	++++	++
	476	++++	++	1422	+++	++++
10	477	++++	++	1423	++++	++++
	478	++++	++	1424	+++	++++
	479	++++	++	1425	++++	++++
15	480	++++	++	1426	+++	++++
	481	++++	++	1427	+++	+++
	482	++++	+++	1428	+++	+++
20	483	++++	++++	1429	+++	+++
	484	++++	++++	1430	+++	++++
	485	++++	++++	1431	+++	++++
25	486	++++	++++	1432	+++	++++
	487	++++	++++	1433	+++	+++
	488	++++	++++	1434	++++	++++
30	489	++++	++++	1435	+++	+++
	490	++++	+	1436	+++	++++
	491	++++	+	1437	++++	+++
35	492	++++	+	1438	++++	++++
	493	++++	+	1439	+++	+++
	494	++++	+	1440	+++	+++
40	495	++++	+	1451	++++	+++
	496	++++	+	1452	++++	++++
	497	+++	++	1453	++++	+++
45	498	+++	+	1454	+++	++++
	499	+++	+++	1455	+	+
	511	++++	++++	1456	++++	+
50	512	++++	++++	1457	++++	++
	513	++++	++++	1458	+++	++++
	514	++++	++++	1459	++++	++++
	515	++++	++++	1460	++++	+
55	516	++++	++++	1461	++++	+
	517	++++	++++	1463	++++	+
	518	++++	++	1464	++	+
60	519	++++	++	1465	+	+
	520	+++	++	1466	++	+
	521	++++	++	1467	++	++
65	522	++++	+++	1471	++++	++++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa

Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
523	+++	++	1472	++++	++++
524	++++	++	1473	+++	++++
525	+++	++	1474	++++	+++
526	++++	++	1475	+++	+
527	++++	++++	1476	+++	++
528	++++	++++	1477	+++	+++
541	+++	+	1478	+++	++++
542	++++	+	1479	+++	++
543	++	+	1480	+++	++
544	++++	+	1481	+++	+++
545	++	+	1482	+++	++
601	++++	+	1483	++++	++++
602	+++	+	1484	+++	+++
603	+++	+	1485	++	+++
604	++++	+	1486	++	++
605	++++	+	1487	+++	+++
606	++++	+	1488	+++	++++
607	++++	++	1489	+++	++++
608	++	+	1490	+++	++++
609	++++	+++	1491	++++	++++
610	++	+	1492	++++	++++
611	++++	++	1493	++++	++++
612	++++	+	1494	+++	++++
613	++++	+	1495	++	+++
614	++++	+	1496	+++	++++
615	++++	+++	1497	+++	++++
616	++++	+	1498	+++	++++
617	++++	++	1499	+++	++++
618	++++	++++	1501	+++	++
619	++++	+++	1502	+++	+
620	++++	+++	1503	++++	+
621	++++	++	1505	++++	++
622	++++	++	1506	++++	+
623	++++	++	1507	++++	+++
624	++++	+++	1508	++++	+
625	++++	+++	1509	++++	+
626	++++	+	1510	++++	+

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
627	++++	++	1511	++++	++
628	++++	++	1512	++++	++
629	++++	++	1513	++++	+++
630	++++	+	1514	++++	+
631	++++	+	1516	++++	++
632	+++	+	1517	++	+
633	++++	+	1518	+++	++
634	++++	+	1520	++++	++++
635	++++	+	1521	++++	++++
636	++++	+	1522	++++	++
637	++++	++	1523	++++	+
638	++++	++++	1524	++++	++
639	++++	++++	1525	++++	+
640	+++	++++	1526	++++	+
641	++++	++++	1527	++++	+
642	++++	+++	1528	++++	+
651	++++	++++	1529	++++	+
652	++++	+	1530	++++	++
653	++++	+++	1531	++++	+
654	++++	+++	1532	++++	+
655	++++	+++	1533	++++	+
656	++++	+++	1534	++++	+
657	+++	+	1535	++++	++
658	+++	+	1536	++++	+
659	++++	+	1537	++++	+
660	++++	++++	1538	++++	++
661	++++	+++	1539	++++	+
662	++++	+++	1540	++++	+
663	++++	++	1541	++++	+
664	++++	++++	1542	++++	++
665	++++	+++	1543	++++	++
666	+++	++	1544	++++	++
667	++++	+++	1545	++++	++
668	+++	++	1546	++++	++
669	++++	++++	1547	++++	++
670	++++	++	1548	++++	+
671	++++	++++	1549	++++	+

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
672	+++	++	1550	++++	+
673	+++	++	1551	++++	+++
674	++++	++	1552	++++	++
675	++++	+	1553	++++	+++
676	++++	+	1554	++++	+++
677	++++	+	1555	++++	+++
678	++++	+	1556	++++	++
679	++++	+	1557	++++	+
680	++++	+	1558	++++	+
681	++++	+++	1559	++++	+
682	++++	+++	1560	++++	+
683	++++	+	1561	++++	++
684	++++	+	1562	++++	+++
685	++++	+	1563	++++	++
686	++++	+	1571	++++	+++
687	++++	+	1572	+++	+++
688	+++	+	1573	++++	++
689	++++	+	1574	+++	++++
690	+++	+	1575	++++	++++
691	++++	+	1576	++++	++++
692	++++	++	1577	++	+++
693	++++	+	1578	++++	+++
694	++++	+	1579	++++	++++
695	++++	++	1580	++++	+++
696	++++	+	1581	++++	++++
697	++++	++	1582	++++	+++
698	++++	+	1583	++++	+++
699	++++	+	1584	++++	++
700	++++	+	1585	++++	+++
701	++++	+	1586	++++	++++
702	++++	+	1587	++++	++
703	++++	+++	1588	++++	+++
704	++++	+++	1589	++++	++++
705	++++	+	1590	++++	++
711	++++	+++	1591	++++	+
712	++++	++	1592	++++	++++
713	++++	++	1593	++++	++

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
714	++++	++	1594	++++	+
715	++++	+++	1595	++++	++++
716	++++	++++	1596	+++	++++
717	++++	++	1597	++	++
718	++++	++++	1598	+++	++
719	++++	++	1599	++++	++++
720	++++	++	1600	++++	+++
721	++++	+	1601	+++	+
722	+++	+	1602	+++	++++
723	++++	+	1603	+++	+++
724	++++	+	1604	+++	+++
725	++++	+++	1605	++++	+++
726	+++	+	1606	++++	++
727	+++	+	1607	++++	+++
728	++++	+++	1608	+++	++++
729	++++	++	1609	++++	+++
730	++++	++++	1610	++++	++
731	++++	+++	1611	+++	++++
732	++++	++	1612	+++	+++
733	++++	++	1613	++++	+++
734	++++	+	1614	+++	+
735	++++	+	1615	++++	++++
736	+++	+	1616	+++	+++
737	++++	+	1617	+++	++++
738	++++	+	1618	+	++++
739	+++	+	1619	+++	++++
740	++++	+	1620	+++	+++
741	++++	+	1621	++++	++++
742	++++	+	1622	++	+++
743	++++	+	1623	+++	+
744	+++	+	1624	++++	++++
745	+++	+	1625	++++	++
746	+++	+	1626	+++	+++
747	++++	+	1627	++	++
748	++++	+	1628	++++	+
749	+++	+	1629	+++	+
750	++	+	1630	+++	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
751	++	+	1631	+++	+++
761	++++	+	1632	+++	+++
762	++++	+	1633	+++	+++
763	++++	+	1634	++++	++
764	++++	+	1635	+++	+
765	++++	+	1636	++++	++++
766	++++	++	1637	++++	++++
767	++++	+	1638	++++	++++
768	+++	+	1639	++++	+++
769	+++	+	1640	++++	++++
770	++++	+	1641	++++	++
771	++++	+	1642	+++	++++
772	++++	+	1643	+++	++++
773	++++	+	1644	+++	++++
774	++++	+	1651	++++	+
775	++++	+	1652	++++	+
776	++++	+	1653	++++	++
777	++++	++	1654	++	+
778	++++	+	1655	++++	+
779	++++	+	1656	+++	+
780	+++	+	1657	++++	+
781	++++	+	1658	++++	+
782	++++	+	1659	++++	+
783	++++	+	1660	++++	+
784	++++	+	1661	++++	+
785	+++	+	1662	++++	+
786	++++	+	1663	++++	+
788	++++	+	1664	++++	+
789	++++	++	1665	++++	+
790	++++	+	1666	++++	+
792	++++	+	1667	++++	+
793	++++	+	1668	++++	++
794	++++	+	1671	++++	++
795	++++	++	1672	+++	+
796	++++	+	1673	++++	+
797	++++	+	1674	++++	++
798	++++	+	1675	++++	++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa

Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
799	++++	+	1676	++++	+
800	++++	+	1677	++++	+
801	++++	+	1678	++++	++
802	++++	+	1679	+++	+
803	++++	+	1680	++++	+++
804	++++	+	1681	++++	++
805	++++	+	1682	++++	+++
806	++++	+	1683	+++	+
807	++++	+	1684	++++	+
808	++++	+	1685	++++	+++
809	++++	+	1686	++++	+++
810	++++	+	1687	++++	++
811	+++	+	1688	+++	+
812	++++	+	1689	++++	++
813	++++	+	1690	++++	++
814	++++	+	1691	++++	++++
815	++++	+	1692	++++	++++
816	++++	+	1693	++++	+++
817	++++	+	1694	++++	++
818	++++	+	1695	+++	+++
819	++++	+	1696	++++	+++
820	++++	+	1697	+++	+++
821	++++	+	1698	+++	+++
822	++++	+	1699	+++	+
823	++++	+	1700	++++	++
824	++++	+	1701	+++	++++
825	+++	+	1702	++	++++
826	++++	+	1703	++++	++++
827	++++	+	1704	++	+++
828	++++	+	1705	+++	+++
829	++++	+	1706	+++	+++
830	++++	+	1707	++++	++++
831	++++	+	1708	++++	++++
832	++++	+	1709	++++	+++
833	++++	+	1710	++++	+++
834	++++	+	1711	+++	++
835	++++	+	1712	++	++

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
836	++++	+	1713	+++	++++
837	++++	+	1714	+++	++++
838	++++	+	1715	+++	+++
839	++++	+	1716	+++	++++
840	++++	+	1717	++	++++
841	++++	+	1718	++++	++++
842	++++	+	1719	++++	++++
843	++++	+	1720	++++	+++
844	++++	++	1721	+++	+++
845	++++	+	1722	++++	++++
846	++++	+	1723	+++	++++
847	+++	+	1724	+++	++++
848	+++	+	1725	++++	++++
849	++++	+	1726	+++	++++
850	++++	+++	1727	++	++
851	++++	++	1728	+++	++++
852	++++	++	1729	++	+++
853	++++	++	1730	++++	++++
854	++++	+++	1731	++++	++++
855	++++	+++	1732	++++	++++
856	++++	+++	1733	++++	+++
861	++++	+	1734	++++	++++
862	++++	+	1735	+++	+++
863	++++	+	1736	+++	++++
864	++	+	1741	++++	++++
865	++++	++	1742	++++	++++
866	++++	++++	1743	++	++++
867	++++	+++	1744	++	++++
868	++++	+	1745	++++	++++
869	++++	+	1746	++++	++++
870	+++	+	1747	+++	++++
871	++++	++++	1748	++++	++++
872	++++	+	1749	++++	+++
873	++++	+	1750	++	++++
874	+++	+	1751	++	++++
875	++++	+	1752	++++	++++
876	+++	+	1753	+	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa

Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
877	+++	+	1754	+++	+++
878	+++	+	1755	+++	+++
879	+++	+	1756	++++	++++
880	++	+	1757	+++	++++
881	++++	+	1758	++	++++
882	++++	+	1759	++	++++
883	++++	++	1760	+++	++++
884	++++	+	1761	++	++
885	+++	+	1762	+	+
886	++++	++	1763	++	++
887	++++	+++	1764	++	+
888	++++	++	1765	+	++
889	++++	++	1766	++++	+++
890	++++	+++	1767	+	++
891	++++	++	1768	+++	++
892	++++	++	1769	+++	+++
893	++++	+++	1770	+++	++++
894	++++	+	1771	+++	++++
895	++++	+	1772	++	++++
896	++++	+	1773	+	+++
897	++++	+	1774	++	+++
898	++++	+	1775	+	++
899	++++	++++	1776	++	+++
900	++++	++	1777	+++	+++
901	++++	++	1778	+++	+++
902	+++	+	1779	+++	+++
904	++	+	1780	++++	++++
905	+++	+	1781	++	++
906	++++	++	1782	++	++
907	++++	+	1783	++	+++
908	++++	++	1784	++	++
909	++++	++	1785	++	+++
910	++++	+	1786	+++	++++
911	++++	++	1787	++	+++
912	++++	+	1788	++++	++++
913	++++	+	1789	+++	+++
914	++++	++	1790	+++	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
915	++++	++	1791	++	++
916	++++	+	1792	++	++
917	++++	++	1793	+++	++
921	++++	++++	1794	++++	++++
922	+++	++++	1795	++	++++
923	++++	++++	1796	+++	++++
924	++++	+++	1797	++++	+++
926	++++	++++	1798	++++	++++
927	++++	+++	1799	++++	++++
928	++++	++++	1800	++	++++
929	++++	+	1801	++	+
930	++++	++++	1802	++	+++
931	++++	++++	1803	++++	+++
932	++	+	1804	++++	+++
933	++++	++	1805	++++	+++
934	++++	++++	1806	++	++++
935	++++	++++	1807	++++	++++
936	++++	+++	1808	++	++++
937	++++	+	1809	++	++
938	+++	++	1810	++++	++++
939	++++	++	1811	++++	++++
940	++++	+	1812	++++	++++
941	++++	+	1813	++	++++
942	++	+	1814	++++	+++
943	++	+	1815	++	+++
944	++++	+	1816	++++	+++
945	++	+	1817	++	+++
946	+++	+	1818	++	+++
947	++++	+	1819	++	++
948	+++	+	1820	++++	++
949	++++	+	1821	+++	+++
950	++++	+++	1822	++	++
951	++++	+	1823	++	+
952	++++	+	1824	++	+
953	++++	+	1825	+	+
954	+++	+++	1826	++	++
955	+++	++	1827	++++	++++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
956	++++	+	1828	++++	++++
957	++++	+	1829	++	++++
958	++++	+	1830	++	++++
959	++++	+	1831	++	++++
960	++++	+	1832	++++	++++
961	++++	+	1833	++++	+++
962	++++	+	1834	++++	++++
963	++++	++	1835	+++	++++
964	++++	+	1836	+++	++++
965	++++	+	1837	++++	++++
971	++++	++	1838	+++	++++
972	++++	+++	1839	++	+++
973	+++	++	1840	+++	+++
974	+++	+++	1841	++	+++
975	++++	++	1842	++++	++++
976	++++	+	1843	+++	++
977	++++	+++	1844	++++	++++
978	++++	+	1845	+++	+++
979	++++	+++	1846	++	+++
980	+++	+	1847	++	+++
981	+++	++	1848	+++	+++
982	++++	+++	1849	+++	++++
983	++++	+	1850	+++	+++
984	++++	+	1851	++	++++
985	++++	++	1852	++++	++++
986	++++	+	1853	++	++++
987	++++	+	1854	+++	++++
988	++	+	1855	++	++++
989	++++	+++	1856	++++	++++
990	++++	+++	1857	+++	++++
991	+++	+	1858	+++	++++
992	++++	++	1859	+++	+++
993	+++	++	1860	++++	++++
994	++++	+	1861	+++	++++
995	++++	+++	1862	+++	++++
996	++++	+	1863	+++	++++
997	+++	+++	1864	++++	++++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Tabla 1. Inhibición de ALK, c-Met quinasa					
Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet	Ejemplo	Actividad ALK	Actividad cMet
998	+	+	1865	+++	+++
999	++++	+	1866	++	+++
1000	++++	+	1867	++	++++
1001	+++	+	1868	+++	++++
1002	+++	+++	1869	++	+++
1003	++	+	1870	+++	++++
1004	++	++	1871	+++	++++
1005	++++	+++	1872	++	++
1006	+++	++	1873	+++	++++
1007	+++	+++	1874	+++	++++
1008	++++	++	1875	++	++++
1009	++++	+++	1876	+++	++++
1010	+++	++	1877	a si	++++
1011	++++	+++	1878	+++	++++
1012	+++	+++	1879	+++	++++
1013	+++	++	1880	++++	++++
1014	++++	+	1881	+++	+++
1015	+++	++	1882	++++	++++
1016	+++	++	1883	++++	++++
1017	++++	+++	1884	+++	++++
1018	++++	++			
1019	+++	+++			
1020	++++	++			
1021	+++	++			
1022	++++	+++			
1023	++++	+++			
1024	++++	++++			
1025	++++	++++			

55 Preferentemente un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de fórmula I o II o su sal farmacéuticamente aceptable) tiene una IC₅₀ de ALK quinasa de <10 µM. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de ALK quinasa de 10 µM-1 µM. Más preferentemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de ALK quinasa de <1 µM. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de ALK quinasa de 1 µM-0,1 µM. Más preferentemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de ALK quinasa de <0,1 µM.

60 Preferentemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de c-Met quinasa de <10 µM. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de c-Met quinasa de 10 µM-1 µM. Más preferentemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de c-Met quinasa de <1 µM. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de c-Met quinasa de 1 µM-0,1 µM. Más preferentemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ de c-Met quinasa de <0,1 µM.

65

En una realización, un compuesto de fórmula I o II tiene una IC₅₀ en el ensayo de c-Met quinasa de 10 µM-1 µM. En otra realización, un compuesto de fórmula I o II tiene una IC₅₀ en el ensayo de c-Met quinasa de 1 µM-0,1 µM. En otra realización, un compuesto de fórmula I o II tiene una IC₅₀ en el ensayo de quinasa c-Met de <0,1 µM.

EJEMPLOS

5

Ejemplo 1. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10

1a) Se añadió 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (406 mg, 2,52 mmol) a una mezcla de ácido nítrico (5 ml) enfriada (0 °C) y ácido sulfúrico (7 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, a continuación se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó una vez con bicarbonato de sodio acuoso y una vez con agua, y se concentró hasta un sólido amarillo. La trituración con éter proporcionó 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un sólido blanco, 276 mg. (rendimiento del 53 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09-8,16 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,20-2,38 (m, 4H); MS (m/e) 207 (M + 1). 1b) Se disolvió 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (200 mg, 0,97 mmol) en DMF anhidro (3 ml), y se trató con hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 58 mg, 1,45 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, y a continuación se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se lavó una vez con agua (30 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro y la concentración dio un residuo amarillo. La purificación por TLC preparativa (EtOAc/hexano al 40 %) dio 1-Metil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona como un sólido blanco, 185 mg. (rendimiento del 87 %) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14-8,24 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,75-2,82 (m, 2H), 2,06-2,25 (m, 4H); MS (m/e) 221 (M+1).

15

20

25

1c) Se disolvió 1-Metil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (185 mg, 0,84 mmol) en etanol (3,5 ml). A continuación se añadieron paladio al 10 % en carbono (50 mg) e hidrato de hidrazina (1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a continuación a través de Celite y se concentró para dar 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona como un aceite claro, 166 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,92 - 6,97 (m, 1H), 6,42 - 6,50 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,90 - 2,16 (m, 6H); MS (m/e) 221 (M + 1).

30

35

40

1d) Se combinaron 2-Amino-N-metil-benzamida (1,5 g, 10 mmol) y 2,4,5-tricloro-pirimidina (1,31 g) en DMF (30 ml). Se añadió carbonato de potasio (1,3 eq), la mezcla se calentó a 75 °C durante 4,5 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y el precipitado blanco que se produjo se filtró y se secó para dar 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (2,7 g, 92 %): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 1,5 Hz, 3H). 1e) Se suspendieron 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (166 mg, 0,87 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (259 mg, 0,87 mmol) en 2-metoxietanol (9 ml), y se calentó a 120 °C durante 18 horas. La concentración proporcionó un residuo marrón. La purificación por TLC preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ al 5 %) dio un aceite amarillo ligeramente impuro que se trituró a continuación con acetona para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 45 mg. (rendimiento del 11 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,64 - 8,81 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,69 - 7,75 (m, 1H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,12 - 7,26 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,74-2,80 (m, 2H), 2,49 - 2,60 (m, 2H), 1,95 - 2,20 (m, 5H); MS (m/e) 451 (M + 1); pf 244-246 °C.

45

Ejemplo 2. 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

50

2a) Siguiendo un procedimiento análogo a 1c, se convirtió 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona en 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona que, siguiendo un procedimiento análogo al 1e, se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,5 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,24 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 7,13 and 7,15 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,54 Hz), 2,8 (d, J = 4,33 Hz, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,13 (m, 4H); MS(m/e) 437, 438 (M+H); pf 283 °C.

55

Ejemplo 3. 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

60

65

3a) Siguiendo un procedimiento análogo al 1a, se convirtió 6-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (sintetizado según el procedimiento en la literatura: *Dynamic and Static Conformational Analysis of Acilated Tetrahydrobenzazepines*. Hassner, Alfred; Amit, Boaz; Marks, Vered; Gottlieb, Hugo E. Journal of Organic Chemistry (2003), 68(18), 6853-6858) en 6-Metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona que, siguiendo un procedimiento análogo a 1c se convirtió en 7-amino-6-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, que se convirtió siguiendo un procedimiento análogo a 1e, se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,25 Hz), 8,21 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (m, H), 7,11 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,71 Hz, 1H),

3,81 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,25 (m, 2H); MS(m/e) 437, 438 (M+H).

Ejemplo 4. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

5 4a) Una mezcla de 2-amino-N-metil-bencenosulfonamida (2,93, 15,75 mmol), 2,4,5 triclopirimidina (2,9 g, 15,84 mmol) y K₂CO₃ (4,5 g, 32,6 mmol) en DMF seco (25 ml) se agitó a 45 °C durante 15 h. El disolvente se eliminó y el residuo se recogió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El orgánico combinado se lavó con agua y salmuera. Después del secado se eliminó el disolvente. Tras la trituración con éter y la filtración dio el producto 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida 7 como un sólido blanco (2,6 g, 50 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 8,6 (d = 12, 89 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 1,66 (br s, 1H), 2,66 (s, 3H).

15 4b) Se disolvieron 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (160 mg, 0,84 mmol), 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (280 mg, 0,84 mmol) y HCl 4N en dioxano (0,21 ml, 0,84 mmol) en 2-metoxietanol (4 ml) y se calentó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró hasta un sólido marrón. La TLC preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ al 5 %) dio un residuo marrón que se trituró con MeOH/CH₂Cl₂ en 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida como un sólido blanco, 58 mg. (rendimiento del 14 %). RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,32 - 8,58 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,45 - 7,90 (m, 5H), 7,23 - 7,37 (m, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,39 - 2,60 (m, 5H), 1,92 - 2,18 (m, 4H); MS (m/e) 487 (M + 1); tiempo de retención 7,65 minutos; mp 175-177 °C.

Ejemplo 5. 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

25 5a) Siguiendo un procedimiento análogo a 4b, se convirtieron 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida en 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 3,29 (m, 3H), 2,55-2,43 (m junto con el pico de disolvente, 2H), 2,07 (m, 4H); MS(m/e) 473, 474 (M+H); pf 276-282 °C.

Ejemplo 6. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida

35 6a) Siguiendo un procedimiento análogo a 1d, 2-Amino-N-(2-hidroxi-etil)benzamida (sintetizada según un procedimiento en la literatura: 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-onas y sistemas relacionados. Parte 5. *Thermolysis of 3-aryl- and 3-alkenyl-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ones*. Barker, Alan J.; Paterson, Thomas McC.; Smalley, Robert K.; Suschitzky, Hans. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1979), (9), 2203-8) se convirtió en 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida que, siguiendo un procedimiento análogo a 1e, se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,76-8,67 (solapamiento d & t, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,59-7,47 (dos m, 3H), 7,21 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,73 Hz y 7,45 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,68 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,55-3,33 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,14-2,01 (2m, 4H); MS(m/e) 481, 482 (M+H); pf 190-194 °C.

Ejemplo 7. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida

50 7a) Siguiendo un procedimiento análogo a 1d y 1e, se convirtió 2-Amino-benzamida en 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-benzamida que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,70-8,82 (m, 1H), 8,20 - 8,42 (m, 2H), 7,36 - 7,90 (m, 5H), 7,07 - 7,21 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,48-2,58 (m, 2H), 1,92 - 2,19 (m, 4H); MS (m/e) 437 (M + 1).

Ejemplo 8. Éster metílico del ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metilsulfamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il}-acético

60 8a) Se disolvieron 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (375 mg, 1,82 mmol) y bromoacetato de metilo (417 mg, 2,73 mmol) en DMF anhidro. Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 146 mg, 3,64 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó una vez con agua, y se concentró hasta un aceite marrón. La TLC preparativa (EtOAc/hexano al 50 %) proporcionó éster metílico del ácido (7-Nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)-acético como un sólido amarillo, 454 mg. (rendimiento del 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 2,05 - 2,20 (m, 4H); MS (m/e) 279

(M + 1).

5 8b) Se suspendieron éster metílico del ácido 7-Nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-il)-acético 9 (454 mg, 1,63 mmol), formiato de amonio (400 mg) y paladio al 10 % en carbono (200 mg) en etanol (8 ml) y se calentaron a reflujo 30 minutos. Se eliminó el calor, y se añadieron cantidades adicionales de formiato de amonio (400 mg) y paladio al 10 % en carbono (200 mg). La mezcla se sometió a reflujo otros 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo marrón resultante se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó una vez con agua, y se concentró. La TLC preparativa (EtOAc/hexano al 50 %) proporcionó éster metílico del ácido (7-Amino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-il)-acético como una espuma blanca, 270 mg. 10 (rendimiento del 67 %) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,86 - 6,91 (m, 1H), 6,38 - 6,44 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,44-(s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,51 - 2,82 (m, 2H), 1,92 - 2,22 (m, 4H); MS (m/e) 249 (M + 1).

15 8c) Se disolvieron éster metílico del ácido 7-Amino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-il)-acético (270 mg, 1,09 mmol), 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (362 mg, 1,09 mmol) y HCl 4N en dioxano (0,273 ml, 1,09 mmol) en 2-metoxietanol (5 ml) y se calentó a 120 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró hasta un aceite marrón. La TLC preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ al 5 %) dio el compuesto del título como un sólido blanco, 327 mg. (rendimiento del 55 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,38 - 8,50 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72 - 7,87 (m, 2H), 7,60 - 7,68 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 - 7,51 (d, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,53 - 2,84 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,96 - 2,26 (m, 4H); MS (m/e) 545 (M+1); tiempo de retención 8,28 minutos; pf 237-239 °C.

Ejemplo 9. Ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metilsulfamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-il)-acético

25 9a) Se recogió éster metílico del ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metilsulfamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-il)-acético (67 mg, 0,123 mmol) en THF (1 ml). Se añadió NaOH 1N (1 ml), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido cítrico al 10 % para fabricar la mezcla ácida. Se lavó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó a continuación con agua, se concentró y se trituró con diclorometano. La filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido negro, 44 mg. (rendimiento del 69 %). 30 RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,40 - 8,52 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 - 7,86 (m, 2H), 7,42 - 7,68 (m, 3H), 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,58 - 2,855 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 - 2,23 (s, 4H); MS (m/e) 531 (M + 1); pf 192-195 °C; tiempo de retención: 6,97 minutos.

35 Ejemplo 10. 2-(5-Cloro-2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida

40 10a) Se disolvieron ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metilsulfamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-1-il)-acético (227 mg, 0,43 mmol), N-metilpiperazina (48 µl, 0,43 mmol), clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)3-etilcarbodiimida (98 mg, 0,51 mmol), N-metilmorfolina (119 µl, 2,5 mmol), e hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,51 mmol) en DMF anhidro, y la solución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, se repartió entre acetato de etilo y agua, y se lavó una vez con bicarbonato de sodio acuoso y una vez con agua. La concentración proporcionó una espuma amarilla. La TLC preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ al 10 %) dio 2-(5-Cloro-2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida como un sólido blanco, 147 mg. (Rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,43 - 8,51 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,34 - 3,43 (m, 4H), 2,62 - 3,10 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,96 - 2,32 (m, 11 H); MS (m/e) 613 (M + 1); tiempo de retención 5,99 minutos; pf 148-151 °C.

50 Ejemplo 11. 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

55 11a) Se disolvieron 6-Aminotetralona (1,98 g, 12,3 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,85 g, 12,3 mmol), acetato de sodio (2,52 g, 30,7 mmol), y agua (3,3 ml) en etanol (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml), y el precipitado resultante se filtró para obtener 6-Amino-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona como un sólido marrón claro, 1,80 g. (Rendimiento del 83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (s, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 6,36-6,40 (m, 1H), 6,27 (s, 1 H), 5,20 (s, 2H), 2,44 - 2,53 (m, 4H), 1,60 - 1,69 (m, 2H); MS (m/e) 177 (M + 1).

60 11b) Se mezclaron entre sí oxima de 6-Amino-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (1,80 g, 10,2 mmol) y ácido polifosfórico (30 ml). La mezcla viscosa se calentó a 100 °C con agitación vigorosa hasta que la mezcla se volvió homogénea. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (30 ml). Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 15 % hasta que la mezcla se volvió básica. La extracción con acetato de etilo (50 ml), el secado en sulfato de magnesio anhidro, y la concentración proporcionó un aceite marrón. La TLC preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ al 5 %) proporcionó 7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-benzof[c]azepin-1-ona (*Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.*, 2003, 13 4197) como un aceite marrón claro, 21 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 6,42 - 6,47 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,87 - 2,93 (m, 2H), 2,53 - 2,60 (m, 2H), 1,78 - 1,87 (m, 2H); MS (m/e) 177 (M +

1).

11c) Se suspendieron 7-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (21 mg, 0,12 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-*N*-metil-benzamida (36 mg, 0,12 mmol) en 2-metoxietanol (1 ml), y se calentó a 120 °C durante 5 horas. La concentración proporcionó un sólido amarillo. La TLC preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ al 5 %) dio el compuesto del título deseado como un sólido blanco, 13 mg. (Rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,68 - 8,77 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 7,71 - 7,78 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 2,85 - 2,97 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,60 - 2,71 (m, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H); MS (m/e) 437 (M + 1).

Ejemplo 12. 2-{5-Cloro-2-[(S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino]-pirimidin-4-ilamino}-*N*-metil-benzamida

12a) Adoptando un procedimiento similar al descrito en "Mueller, W; Stauss, U.; Forschungsinst, W.; Bern, S. *Helvetica Chimica Acta* 1982, 65, 2118." se preparó de la siguiente manera (S)-8-Nitro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]-azulen-6-ona. Una mezcla de éster etílico del ácido 2-fluoro-5-nitro-benzoico (1,16 g, 5,44 mmol.), S-prolinol (638 mg, 6,31 mmol) y diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,62 mmol) en NMP seco (20 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se extrajo dos veces más con EtOAc. La orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua (dos veces) y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó. El producto, (S)-8-Nitro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-6-ona se obtuvo como un sólido (1,08 g, 80 %).

12b) Se recogió (S)-8-Nitro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-6-ona (1 g, 4 mol) en MeOH (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (1 g, 26,43 mmol, se añadieron 300 mg en parte en la primera fase, 700 mg después de 4 h a TA), se añadió y se eliminó el baño de enfriamiento. Después de agitarse durante la noche a TA, la mezcla se enfrió con agua. La mezcla se trató con una solución de Na₂CO₃ 1N (100 ml) y diclorometano (100 ml). La mezcla se extrajo a partir de diclorometano (dos veces). El combinado orgánico se lavó sucesivamente con agua (dos veces) y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó. Se obtuvo una resina que se recogió en H₂SO₄ al 50 % (20 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a TA y se neutralizó con solución de NaHCO₃ y se extrajo en EtOAc. El orgánico combinado se lavó sucesivamente con agua (dos veces) y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano: EtOAc 3: 1). El producto (S)-8-Nitro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]-azulen-6-ona se obtuvo como un sólido amarillo (451 mg, 48 % en dos etapas); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,75 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 14,14 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,89 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 14,14 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 13,89 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,35-3,31 (2m, 2H), 2,17-1,89 (2m, 3H), 1,57 (m, 1H); MS(m/e) 235 (M+H).

12c) Siguiendo el procedimiento que se describe se redujo el grupo nitro de 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona de S-8-Nitro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azuleno (rendimiento del 97 %). El producto, (S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amina se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

12d) Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la reacción de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-*N*-metil-benzamida y (S)-(2,3,3a,4-Tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]-azulen-8-il)amina dio 2-{5-Cloro-2-[(S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino]-pirimidin-4-ilamino}-*N*-metil-benzamida, hasta la purificación por cromatografía ultrarrápida (Diclorometano: MeOH 98: 2) seguido de trituración con Et₂O: MeOH (9: 1), como un sólido (21 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,74 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 d, J = 7,87 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,71 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 13,03 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 13,02 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,55 Hz, 1H), 3,31-3,2 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,12-1,45 (3m, 4H); MS(m/e) 465, 466 (M+H); pf 216-218 °C.

Ejemplo 13. 2-{5-Cloro-2-[(S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino]-pirimidin-4-ilamino}-*N*-metil-bencenosulfonamida

13a) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, la reacción de 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-*N*-metil-bencenosulfonamida y (S)-(2,3,3a,4-Tetrahidro-1H, 6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amina dio 2-{5-Cloro-2-[(S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino]-pirimidin-4-ilamino}-*N*-metil-bencenosulfonamida, hasta la purificación por cromatografía ultrarrápida (Diclorometano: MeOH 98: 2) seguido de trituración con Et₂O, como un sólido (32 %) de 2-{5-Cloro-2-[(S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino]-pirimidin-4-ilamino}-*N*-metil-bencenosulfonamida; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (s, 2H), 8,56 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,71 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 13,04 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,01 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 3,31-3,19 (2m junto con el pico de agua, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,43 (d, J = 4,73 Hz, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,47 (m, 1H); MS(m/e) 501, 502 (M+H); pf 187-188 °C.

Ejemplo 14. 2-[5-Cloro-2-(7,7a,8,9,10,11-hexahidro-5H-6-oxa-11a-aza-dibenzo[a,c]ciclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

5 14a) Siguiendo los procedimientos análogos al Ejemplo 12, se convirtió piperidin-2-il-metanol en 2-[5-Cloro-2-(7,7a,8,9,10,11-hexahidro-5H-6-oxa-11a-aza-dibenzo[a,c]cicloheptan-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ11,58 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,77Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,49 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 10,99 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 11,04 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 12,94 Hz, 2,68 Hz, 1H), 2,81 ((d, J = 4,44 Hz, 3H), 2,66 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 1,87-1,44 (series de m, 6H); MS(m/e) 479, 480 (M+H); pf 220-221 °C.

10 Ejemplo 15. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

15 15a) Siguiendo los procedimientos análogos al Ejemplo 12, se convirtió 2-metilamino-etanol en 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 811,59 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,74 (br s, 2H), 8,17 (d, J = 2,78, 1H), 7,74 (d, J = 7,61, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,44Hz, 1 H), 7,12 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,71 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,76 (br s, 2H), 2,92 (br s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,30 Hz, 3H); MS(m/e) 439, 440 (M+H); pf 216-217 °C.

20 Ejemplo 16. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida y 2-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-oxazolidin-2-ol

25 16a) Siguiendo los procedimientos análogos al Ejemplo 12a-c y 6, 2-metilamino-etanol se convirtieron 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida y 2-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-oxazolidin-2-ol, mezcla en equilibrio por RMN. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ11,49 9s, 0,75H), 11,3 (s, 0,25H), 9,26 (s, 0,75H), 8,73 (br s, 1,5H), 8,17 (s, 0,75), 7,92 (d, J = 8,12 Hz, 0,25H), 7,64-7,46 (2m & 1S, 2,75H), 7,38-7,1 (2m, 1,25H), 6,86 (d, J = 8,26Hz, 0,75H), 4,75 (m, 1H), 4,42 (s, 1,5H), 4,09-3,97 (2m, 1H), 3,76 (br s, 1,5ZH), 3,52 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,01Hz, 1H), 2,92 and 2,85 (2s, 4H), MS(m/e) 469, 470 (M+H); pf 239-241 °C.

30 Ejemplo 17. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

35 17a) Siguiendo los procedimientos análogos al Ejemplo 12a-c y 13a, se convirtió 2-metilamino-etanol en 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ9,31 (br s, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (s, 1 H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,84(d, J 8,62 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,75 (br s, 2H), 2,90 (br s, 2,84 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); MS(m/e) 475, 476 (M+H); pf 163-164 °C.

40 Ejemplo 18. 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

45 18a) Se preparó 6-Metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona utilizando el método de Alfred, H., Boaz, A.; Marks, V.; Gottlieb, H. E.; *J. Org. Chem.* 2003,68,6853.

50 18b) Se preparó 9-Amino-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona a partir de 6-metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona a través de la reducción del grupo nitro según se describe para la preparación de 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) y el producto se obtuvo como un sólido (36 %); (400 MHz, DMSO-d₆) δ6,62 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 6,56 (d, J 8,84 Hz, 1H), 4,52 (br s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,16 (d, J = 3,31 Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,97 (m, 2H); MS (m / e) 207 (M + H).

55 18c) Análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, la reacción de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 9-amino-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona dio 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida, hasta la purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano: MeOH 97: 3) seguido de PLC (hexano: EtOAc 1:1), como sólido (6 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ8,3 (br s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,70 Hz, 1,44 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,83 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,06 (m, 4H); MS(m/e) 467, 468 (M+H).

60 Ejemplo 19. (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida

65 19a) Una mezcla de (2-exo, 3-exo)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida (250 mg, 1,64 mmol), 2,4,5-tricloro-pirimidina (366 mg, 1,99 mmol) y NaHCO₃ (280 mg, 3,33 mmol) en metanol (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a TA

durante 69 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo dos veces a partir de EtOAc. El orgánico combinado se lavó sucesivamente con agua (dos veces) y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio, el disolvente se evaporó. El producto se trituró con dietiléter, se filtró y se lavó con dietiléter. El producto (2-exo, 3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida se aisló como un sólido blanco (276 mg, 56 %); (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 6,30 (br s, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,04 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,84 Hz, 1H); MS(m/e) 299, 300 (M+H).

19b) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, la reacción de 3-exo-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-exo-carboxamida y 7-Amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona dio 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida, hasta la purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano: MeOH 97: 3) seguido por trituración en dietiléter. El producto 3-exo[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-exo-carboxamida se aisló como un sólido (35 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (br s, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 6,35 (br s, 1H), 6,29 (br s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,88 (br s, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,14-2,04 (2m, 5H), 1,41 (d, J = 8,57 Hz, 1H); MS(m/e) 453, 454 (M+H); pf 266-267 °C.

Ejemplo 20. Amida del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico

20a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 19, 7-Amino-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepin-2-ona y amida del ácido 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexanocarboxílico (preparado de forma análoga al 19a con la amida del ácido 2-amino-ciclohexanocarboxílico y 2,4,5-tricloropirimidina) se convirtieron en amida del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,3 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,37 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,37 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,19 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,31 (m con pico de agua, 4H), 2,71 (br s, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,14-2,05 (2m, 6H), 1,62-1,2 (2m, 6H); MS(m/e) 443, 444 (M+H); pf 251-253 °C.

Ejemplo 31. 2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

31a) Se disolvió ácido (2-carboximetil-fenil)-acético (5,0 g / 25 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió borano gota a gota (1 M en THF, 100 ml/100 mmol) mientras se agitaba (evolución de hidrógeno). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante cuatro horas y a continuación se enfrió con cuidado mediante adición de agua (ca. 20 ml). La reacción se repartió entre dietiléter (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se extrajo con una parte adicional de éter (100 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 2-[2-(2-Hidroxi-etil)-fenil-etanol (3,3 g/80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,2 (m, 4 H), 3,9 (t, J = 6,8 Hz, 4 H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 4 H).

31b) Se disolvió 2-[2-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-etanol en cloruro de metileno (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (11,0 ml, 80 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (3,5 ml/44 mmol, exotérmica). Después de 30 minutos, la reacción se vertió en una bureta de separación y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N (100 ml), agua (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). A continuación, la solución orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo de éster del ácido metanosulfónico 2-[2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-fenil]-etilo (6,0 g/cuantitativo) que se solidificó en reposo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 7,2 (m, 4 H), 4,4 (t, J = 7,1 Hz, 4 H), 3,15 (t, J = 7,1 Hz, 4 H), 2,9 (s, 6 H). 31c) Un recipiente a presión de 350 ml se cargó con el éster del ácido metanosulfónico 2-[2-(2-metanosulfoniloxi-etil)-fenil]etil (3,2 g/10 mmol) en una mezcla 1: 1 de acetonitrilo e hidróxido de amonio (volumen total de 100 ml). El recipiente se cerró y se calentó a 100 °C durante una hora (la presión se eleva a ca. 40 psi) y a continuación se dejó enfriarse gradualmente. Los contenidos de reacción se vertieron en agua y se acidificaron a ca. pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. La solución acuosa se extrajo con dietiléter (100 ml), se basificó a pH 14 con hidróxido de sodio acuoso al 30 % y finalmente se extrajo repetidamente con metanol/cloruro de metileno al 10 % (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina como un aceite amarillo pálido (1,2 g/81 %) que se solidifica al dejarlo en reposo. RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) 8 7,1 (m, 4 H), 2,91 (m, 8 H).

31d) Se enfrió 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (535 mg/3,63 mmol, puro) a 10 °C (acetona/baño de hielo), se trató con ácido nítrico fumante puro (ca. 10 ml, previamente enfriado a -10 °C), y se dejó en agitación durante 30 minutos. A continuación, la solución amarilla se vertió en hielo con agitación vigorosa. El sólido blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con agua helada y se secó al vacío para proporcionar la sal de nitrato de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina como un sólido blanco (650 mg/70 %). El filtrado se basificó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos se secaron y se concentraron para proporcionar 200 mg adicionales (25 %) de la base libre de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (br s, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,08 (dd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,21 (m, 8

H).

5 31e) Se suspendió sal de nitrato de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1,03 g/4 mmol) en acetona (10 ml). Se añadieron secuencialmente carbonato de potasio y yodoetano y la suspensión se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 2 horas. La mezcla se filtró a continuación a través de un lecho de celite (aclorado con acetona) y el filtrado se concentró en gel de sílice. Se aisló 3-Etil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina por cromatografía en columna en gel de sílice (al eluirse con metanol/cloruro de metileno al 0 → 10 %) como un aceite amarillo/naranja (600 mg/72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (m, 2 H), 7,28 (m, 1H), 3,15 (s, 4 H), 2,91 (s, 4 H), 2,79 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

10 31f) Se disolvió 3-Etil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (740 mg/3,4 mmol) en metanol anhidro (ca. 10 ml) y la solución se añadió a un matraz Parr. Se añadió con cuidado paladio (10 % en carbón) (ADVERTENCIA: esta adición debe realizarse en una atmósfera de nitrógeno para evitar la ignición del vapor de metanol en un matraz) y la mezcla se agitó a 40 psi de hidrógeno durante 2 horas. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado incoloro se concentró para proporcionar 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (amarillo al reposar). El material se utiliza normalmente sin purificación adicional (680 mg/cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,9 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,4 (m, 2 H), 2,9 (m, 4 H), 2,7 (m, 6 H), 1,1 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

20 31 g) Se suspendieron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (650 mg/2,2 mmol), 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (500 mg/2,6 mmol) y HCl 4 N en dioxano (650 µl/2,6 mmol) en 2-metoxietanol (5 ml) y se calentó a 120 °C hasta que se completó por HPLC. La solución canela resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol (2 ml) y se trató con carbonato de potasio sólido (evoluciona de dióxido de carbono). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un sólido de color canela 2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (200 mg/20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,52-7,40 (m, 2 H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (s, 1 H), 7,09-6,98 (m, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 3,05 (d, J = 3,8 Hz, 3 H), 2,91 (m, 4 H), 2,60 (m, 6 H), 1,11 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), LC/MS encontrada 451 (M + H), pf 201 °C.

30 Ejemplo 32. 2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

35 32a) Análogo al procedimiento 31 g, se convirtió 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida en 2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1 H), 9,25 (br s, 1 H), 8,50 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,82 (m, 2 H), 7,62 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 2,82-2,71 (m, 4 H), 2,53-2,40 (m, 9 H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), LC/MS encontrada 487 (M + H), pf 175 °C.

40 Ejemplo 33. 4-Cloro-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

45 3a) Análogo al procedimiento 31g, se convirtió 4-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (preparada de manera análoga al Ejemplo 1d con 2,4,5-tricloropirimidina y 2-amino-4-Cloro-N-metilbenzamida) en 4-Cloro-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 2,88-2,71 (m, 7 H), 2,58-2,42 (m, 6 H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), LC/MS encontrada 485 (M + H), pf 223 °C. (50 %).

50 Ejemplo 34. 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

55 34a) Análogo al procedimiento 31e, se convirtió 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-(2-Metoxi-etil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (51 %) 7,99 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,52 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,04 (m, 4 H), 2,73 (m, 6 H).

34b) Análogo al procedimiento 3 if, se convirtió 3-(2-Metoxi-etil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina. (cuantitativo) RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,44 (m, 2 H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,84 (m, 4 H), 2,78-2,62 (m, 6 H).

60 34c) Análogo al procedimiento 31g, se convirtió 3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina en 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,11 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,48-7,40 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,13-7,04 (m, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 6,33 (br s, 1 H), 3,81 (br s, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,15-3,02 (m, 11 H), LC/MS encontrada 469 (M + H), pf 178-183 °C. (58 %).

65 Ejemplo 35. 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-

metil-bencenosulfonamida

5 35a) Análogo al procedimiento 31f-31g, se convirtió 3-(2-Metoxi-etil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-bencenosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,50 (br s, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,98-2,69 (m, 12 H), 2,62 (d, J = 5,3 Hz, 3 H), LC/MS encontrada 517 (M + H), pf 102-108 °C. (38 %).

10 Ejemplo 36. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

15 36a) Análogo al procedimiento 31f-31g, se convirtió 3-(2-Metoxi-etil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7,82 (m, 2 H), 7,51 (br s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,97-6,88 (m, 2 H), 6,45 (m, 1 H), 5,88 (br s, 1 H), 3,98-3,78 (m, 4 H), 3,32 (s, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,19-1,60 (m, 4 H), 1,40-1,21 (m, 4 H), LC/MS encontrada 469 (M + H). Pf 107-137 °C (dec.).

20 Ejemplo 37. N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida

25 37a) Análogo al procedimiento 31f-31g, se convirtió 3-(2-Metoxi-etil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (br s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,28-7,20 (m, 2 H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 6,48 (m, 2 H), 3,93 (m, 3 H), 3,81-3,62 (m, 4 H), 3,29 (m, 4 H), 2,98 (s, 3 H), 2,90-2,61 (m, 8 H), (LC/MS encontrada 469 (M + H). Pf 93-127 °C (dec.).

Ejemplo 38. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

30 38a) Análogo al procedimiento 31e, se convirtió 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-(2-Fluoro-etil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,58 (dt, J = 47,5, 4,7 Hz, 2 H), 3,02 (m, 4 H), 2,82 (dt, J = 27,5, 4,7 Hz, 2 H), 2,73 (m, 4 H).

35 38b) Análogo al procedimiento 31 f-31g, se convirtió 3-(2-Metoxi-etil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-(2-Fluoro etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina que se convirtió en 2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida (30 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,03 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,52-7,43 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,12-7,01 (m, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,20 (br s, 1 H), 4,60 (dt, J = 48,0, 4,5 Hz, 2 H), 3,09 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 2,89-2,73 (m, 10 H), LC/MS encontrada 469 (M + H). Pf 170-174 °C.

40 Ejemplo 39. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

45 39a) Análogo al procedimiento 31e, se convirtió 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-(2,2-Difluoro-propil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. (44 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,02 (m, 4 H), 2,81 (m, 4 H), 2,61 (d, J = 21,5 Hz, 2 H), 1,40 (d, J = 21,5 Hz, 6 H).

50 39b) Análogo al procedimiento 31 f-31g, se convirtió 3-(2,2-Difluoro-propil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-(2-Fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina que se convirtió en 2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida. RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,03 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,52-7,41 (m, 2 H), 7,31-7,21 (m, 2 H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,19 (br s, 1 H), 3,05 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 2,91-2,83 (m, 4 H), 2,80-2,76 (m, 4 H), 1,39 (d, J = 21,2 Hz, 6 H), LC/MS encontrada 497 (M + H). Pf 207-210 °C.

55 Ejemplo 40. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

60 40a) Análogo al procedimiento 31 f-31g, se convirtió 3-(2,2-Difluoro-propil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-(2-Fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina que se convirtió en N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,85 (br s, 1 H), 5,40 (m, 2 H), 3,85 (br s, 1 H), 3,22 (br s, 1 H), 2,91-2,72 (m, 10 H), 2,60 (d, J = 21,2 Hz, 1 H), 2,20 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,66-1,51 (m, 2 H), 1,42-1,31 (m, 8 H), LC/MS encontrada 539 (M + H). Pf 122-151 °C (dec.).

Ejemplo 41. 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

41a) Análogo al procedimiento 31e-31 g, se convirtió 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-(2,2,2-Trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,11-7,00 (m, 3 H), 6,20 (br s, 1 H), 3,20 (q, J = 9,6 Hz, 2 H), 3,03 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,90-2,72 (m, 8 H), LC/MS encontrada 505 (M + H). Pf 177-190 °C.

Ejemplo 42. 2-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

42a) Se suspendió sal de nitrato de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (515 mg/2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (620 µl/4,4 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (gota a gota, 160 µl/2,1 mmol). Después de quince minutos, la reacción se vertió en 25 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (20 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 3-Metanosulfonil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un sólido marrón claro (520 mg/cuantitativa). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (m, 2 H), 7,3 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,45 (m 4 H), 3,15 (m, 4 H), 2,8 (s, 3 H).

42b) Análogo al procedimiento 31 f-31 g, se convirtió 3-Metanosulfonil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-metanosulfonil-2,3,4,5 tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,10 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,36-7,30 (m, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,12-7,03 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,21 (br s, 1 H), 3,41 (m, 4 H), 3,09-2,91 (m, 7 H), 2,78 (s, 3 H), LC/MS encontrada 469 (M + H). Pf 251-256 °C .

Ejemplo 43. 2-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

43a) Análogo al 31g, se preparó 3-Metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamina que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,35-7,22 (m, 3 H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 3,41 (m, 4 H), 3,02-2,91 (m, 4 H), 2,79 (s, 3 H), 2,65 (d, J = 5,3 Hz, 3 H), LC/MS encontrada 536 (M + H). Pf 199-201 °C.

Ejemplo 44. 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

44a) Análogo al 42a y 31f, se convirtió sal de nitrato de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 1-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro benzo[d]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,59 (s, 1 H), 9,42 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,79-8,66 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52-7,32 (m, 3 H), 7,18 (m, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 3,66 (m, 4 H), 2,92-2,79 (m, 7 H), LC/MS encontrada 519 (M + H). Pf 192-194 °C.

Ejemplo 45. 2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

45a) Se disolvió 2-[5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (350 mg/0,67 mmol) en metanol (5 ml) y se trató con carbonato de potasio sólido (500 mg/3,2 mmol). La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución opaca resultante se concentró y se recogió en metanol/cloruro de metileno al 10 %. Esta mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido amarillo (200 mg/70 %).RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (br s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,82-8,61 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,49-7,41 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,82-2,68 (m, 11 H), LC/MS encontrada 423 (M + H). Pf 162-190 °C (dec.).

Ejemplo 46. 2-[5-Cloro-2-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

46a) Se suspendió 2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron secuencialmente formaldehído acuoso (37 %, 325 µl/4 mmol) y cianoborohidruro de sodio (210 mg/3,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El material se concentró en celite y el producto deseado se aisló por cromatografía en columna secuencial en gel de sílice (al eluirse con metanol/cloruro de metileno al 0 → 50 %) seguido de alúmina básica (al eluirse con

metanol/cloruro de metileno al 0 → 40 %). Rendimiento: 50 mg/35 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1 H), 8,82-8,69 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,56-7,41 (m, 3 H), 7,19 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,19-2,78 (m, 14 H), LC/MS encontrada 436 (M + H). Pf 125-130 °C (dec.).

5 Ejemplo 47. 2-[5-Cloro-2-(3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10 47a) Utilizando procedimientos análogos a 46a, se preparó 2-[5-Cloro-2-(3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (10 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,11 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,54-7,50 (m, 2 H), 7,44 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 3,32-3,05 (br m, 8 H), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), LC/MS encontrada 465 (M + H). Pf 140-158 °C.

15 Ejemplo 48. 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

20 48a) 7-Metoxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-1-ona (8,0 g/23 mmol; preparado en 4 etapas como describe Kanao *et al. Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30, 180-188) se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió trietilsilano (ca. 20 ml/230 mmol) mediante una jeringa (exotermia suave) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre dietiléter e hidróxido de sodio acuoso 1 M (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró en gel de sílice. La cromatografía en gel de sílice (al eluirse con acetato de etilo/hexanos al 0 → 30 %) proporcionó 7-Metoxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un sólido blanco (4,0 g/55). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,68 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,28 (m, 4 H), 2,94 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H).

30 48b) Se colocó 7-Metoxi-3-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (3,9 g/11,8 mmol) en un matraz de fondo redondo y se enfrió a -78 °C (CO₂ externo/baño de acetona). El amoníaco (ca. 20 ml) se condensó en el matraz y el sodio recién cortado (3 g) se añadió con cuidado en pequeños trozos (se observó un color azul oscuro) y la reacción se dejó en agitación durante una hora. La reacción se enfrió mediante la adición de cloruro de amonio sólido seguido de la adición cuidadosa de dietiléter (30 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y el amoníaco se dejó hervir. A continuación se añadió agua con cuidado (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (2 x 50 ml). Los extractos acuosos se basificaron con hidróxido de sodio acuoso al 33 % y se extrajeron con metanol/cloruro de metileno al 10 % (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un aceite incoloro (1,7 g/81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,68-6,61 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,99-2,82 (m, 8 H).

40 48c) Se disolvió 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (750 mg/4,2 mmol) en una mezcla de acetonitrilo seco (3 ml) y anhídrido trifluoroacético (3 ml) y se enfrió a 0 °C (baño de hielo). Se forma inmediatamente la amida de trifluoroacetilo de benzazepina (se observó por HPLC). El nitrato de potasio (450 mg/4,2 mmol) se añadió en una parte y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de una hora, la reacción era completa (HPLC); se añadió hidróxido de sodio al 33 % (1 ml) mediante una pipeta (exoterma) y la mezcla se agitó durante de dos horas adicionales (para hidrolizar la amida de TFA). La mezcla resultante se repartió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). La capa acuosa se extrajo con una parte adicional de cloruro de metileno (20 ml) y los orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar una relación 1,7: 1 de 7-Metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 7-Metoxi-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un aceite amarillo (770 mg/82 %). El material se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) isómero mayor: δ 7,66 (s, 1 H), 6,82 (s 1 H); isómero menor: 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

50 48d) Análogo al procedimiento 31e, se convirtieron 7-Metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 7-Metoxi-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 3-Etil-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y 3-Etil-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina que se separaron y llevaron en forma independiente de manera análoga a 1f en 3-Etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,56 (s, 1 H), 6,48 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,65 (br s, 2 H), 2,89-2,78 (m, 4 H), 2,66-2,49 (m, 6 H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), y 3-Etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,51 (br s, 2 H), 3,20-3,02 (m, 10 H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

60 48e) Análogo a 31 g, se convirtió 3-Etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina en 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (CDCl₃) δ 11,12 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,37 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,41-3,01 (m, 13 H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), LC/MS encontrada 481 (M + H). Pf 195-211 °C.

65

Ejemplo 49. 2-[5-Cloro-2-(3-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

5 49a) Siguiendo procedimientos análogos a 31g, se convirtió 3-Etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina en 2-[5-Cloro-2-(3-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida (24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(CDCl₃) δ 9,14 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,52 (br s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,08-2,61 (m, 13 H), 1,40 (m, 3 H), LC/MS encontrada 517 (M + H). Pf 171-188 °C.

10 Ejemplo 50. 2-[2-(9-Amino-3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

15 50a) Se enfrió 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina a 0 °C y se trató con ácido nítrico fumante enfriado previamente. Después de 15 minutos, la mezcla se vertió en agua y se basificó a pH 14 por la adición de hidróxido sódico al 33 % y se extrajo con metanol/cloruro de metileno al 10 % (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-Metoxi-6,8-dinitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un aceite amarillo (650 mg/48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,09-2,81 (m, 8 H), 1,91 (br s, 2 H).

20 50b) Análogo al procedimiento 31e-31f, se convirtió 7-Metoxi-6,8-dinitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en 7-Metoxi-2,3,4,5 tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-6,8-diamina, que se convirtió en 2-[2-(9-Amino-3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (16 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,07 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 4,50 (br s, 1 H), 3,78 (m, 4 H), 2,78-2,51 (m, 7 H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), LC/MS encontrada 532 (M + H). Pf 117-160 °C.

Ejemplo 51. 2-[5-Cloro-2-(5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

30 51a) Se disolvió 2-[2-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-etanol (6,77 g/40 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente trietilamina (11,0 ml/80 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (5,25 ml/65 mmol) a través de una bureta de adición (gota a gota). Después de una hora, la reacción se vertió en una bureta de separación y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N(100 ml), agua (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La solución orgánica resultante se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. 35 La cromatografía en columna en gel de sílice (al eluirse con de metanol/cloruro de metileno al 0 → 10 % proporcionó éster del ácido metanosulfónico 2-[2-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil (2,25 g/23 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (m, 4 H), 4,42 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,88 (m, 2 H), 3,15 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,93 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,85 (s, 3 H).

40 51b) Se disolvió éster del ácido metanosulfónico 2-[2-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil (2,2 g/9,0 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml). Se añadió hidruro sódico (540 mg/14,5 mmol) (evolución de hidrógeno) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió mediante la adición de agua (10 ml) y la reacción se concentró a un volumen de ca. 50 ml por evaporación rotatoria. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y dietiléter (50 ml). La capa acuosa se extrajo con una parte adicional de dietiléter (50 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron en gel de sílice. La 45 cromatografía en columna en gel de sílice (al eluirse con acetato de etilo/hexanos al 0 → 50 %) proporcionó 5,6,8,9-Tetrahidro-7-oxa-benzocicloheptano como un aceite incoloro (240 mg/18 %) junto con un subproducto de estireno formado mediante la eliminación de mesilato (600 mg/45 %). Oxapeno: RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (m, 4 H), 3,80 (m, 4 H), 3,00 (m, 4 H).

50 51 c) Se enfrió 5,6,8,9-Tetrahidro-7-oxa-benzocicloheptano (200 mg/1,3 mmol) a -10 °C y se añadió gota a gota ácido nítrico (2 ml, enfriado previamente a -10 °C). Después de 15 minutos, la reacción se vertió en hielo y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en 2-Nitro-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzocicloheptano como un sólido 55 amarillo pálido. Rendimiento: 270 mg/cuantitativo. RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 3,82 (m, 4 H), 3,12 (m, 4 H).

60 51 d) Se disolvió 2-Nitro-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzocicloheptano (270 mg/1,3 mmol) en metanol anhidro (ca. 10 ml) y la solución se añadió a un matraz de Parr. Se añadió con cuidado paladio (10 % en carbón activado) y la mezcla de agitó a 40 psi de hidrógeno durante 2 horas. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado incoloro se concentró en celite. La cromatografía en una columna unida a la amina (al eluirse con acetato de etilo/hexanos al 0 → 60 %) proporcionó 5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzociclohepten-2-ilamina como un sólido incoloro (200 mg/cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,42 (m, 2 H), 3,78 (m, 4 H), 3,55 (br s, 2 H), 2,88 (m, 4 H).

65 51e) Análogo al procedimiento 31 g, se convirtió 5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzociclohepten-2-ilamina en 2-[5-Cloro-2-(5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. RMN ¹H (CDCl₃) δ

11,06 (s, 1 H), 8,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,44 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,11-7,02 (m, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,20 (br s, 1 H), 3,79 (m, 4 H), 3,08 (d, $J = 4,8$ Hz, 3 H), 2,95 (m, 4 H), LC/MS encontrada 424 (M + H). Pf 185 °C.

5 Ejemplo 61. 2-[5-Cloro-2-(10-etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10 61a) Se disolvieron éster del ácido metanosulfónico 3-metanosulfoniloximetil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-ilmetil (12,1 g, 36 mmol) y NH_4OH conc. (50 ml) en acetonitrilo (100 ml) y se calentaron a 100 °C en un recipiente cerrado durante 2 h. A continuación, la reacción se enfrió, se ajustó a pH 5-6 con HCl 1 N y se extrajo con dietiléter (100 ml). La capa acuosa se basificó a continuación con NaOH 10 N y se extrajo con dietiléter (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó en MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-15 % en CH_2Cl_2) para obtener 12-Oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno como un aceite marrón viscoso (5,1 g, 88 %). MS (m/e) 162 (M + 1); HPLC (93 %).

15 61b) Se añadió ácido nítrico concentrado (10 ml) a una mezcla de 12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*] dodeca-2,4,6-trieno (5,1 g, 32 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de verterse en hielo, se añade NaOH 10 N gradualmente hasta básico, y se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron con cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-30 % en CH_2Cl_2) para obtener 4-Nitro-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0* 2,7*] dodeca-2,4,6-trieno como un aceite marrón pegajoso, (4,2 g, 65 %). MS (m/e) 207 (M + 1).

20 61 c) Se añadió sodio triacetoxiborohidruro (530 mg, 2,5 mmol) a una solución de 4-nitro-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0* 2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (200 mg, 0,97 mmol), acetaldehído (0,15 ml, 2,5 mmol), ácido acético (0,1 ml) y dicloroetano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, la reacción se enfrió con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), se secó en MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100 % en hexanos) para dar 10-Etil-4-nitro-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno como un aceite amarillo (115 mg, 51 %). MS (m/e) 235 (M + 1).

25 61d) Se burbujeó hidrógeno a través de una mezcla de 10-etil-4-nitro-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*] dodeca-2,4,6-trieno (115 mg, 0,56 mmol) y paladio al 10 % en carbono (53 mg, 0,050 mmol) en etanol (3 ml) y CH_2Cl_2 (3 ml) durante 5 min. A continuación, la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. Se filtró a través de Celite y la concentración dio 10-Etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina como una espuma blanquecina (100 mg, 100 %). MS (m/e) 205 (M + 1).

30 61e) Se combinaron 10-Etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0* 2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (100 mg, 0,49 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (200 mg, 0,67 mmol) con HCl 4 N (0,14 ml, 0,56 mmol) en isopropanol (4 ml) y se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla resultante se diluyó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml), se secó en MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 % en CH_2Cl_2) para obtener 2-[5-Cloro-2-(10-etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido amarillo claro (61 mg, 27 %). RMN^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,5 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,6 (s, 1H), 7,5 (appt t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,4 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,2-7,1 (m, 2H), 5,0 (m, 2H), 2,8 (d, 3H, $J = 4,3$ Hz), 2,7 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 0,8 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); MS (m/e) 465 (M + 1); Pf 122-126 °C.

35 Ejemplo 62. 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

40 62a) Siguiendo los procedimientos análogos a 61 c-61 e, se convirtieron 4-nitro-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (200 mg, 0,97 mmol), y acetona en 10-Isopropil-4-nitro-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0* 2,7*]dodeca-2,4,6-trieno, que se convirtió en 10-Isopropil-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina, que se pasó a 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida aislada como un sólido amarillo (13 mg). RMN^1H (400MHz), DMSO-d_6) δ 11,6 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,6 (s, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 2H), 5,0 (m, 2H), 2,8 (d, 3H, $J = 4,6$ Hz), 2,7-2,4 (m, 5H), 0,8 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz); MS (m/e) 479 (M + 1); Pf 113-117 °C.

45 Ejemplo 63. 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

50 63a) Se agitaron entre sí 4-Nitro-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (200 mg, 0,97 mmol), cloruro de propargilo (0,085 ml, 1,2 mmol), carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmol) y THF (5 ml) a 70 °C durante 18 h. La reacción se diluyó a continuación con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), se secó en MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al

0-100 % en hexanos) para dar 4-Nitro-10-prop-2-inil-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno como un aceite marrón (120 mg, 51 %). MS (m/e) 245 (M + 1).

5 63b) 4-Nitro-10-prop-2-inil-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (120 mg, 0,49 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (554 mg, 2,45 mmol) se calentaron a reflujo en EtOAc (10 ml) durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó a continuación con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 10-Prop-2-inil-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina como un aceite marrón viscoso (71 mg, 68 %). MS (m/e) 215 (M + 1).

10 63c) Se combinaron 10-Prop-2-inil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (71 mg, 0,33 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (99 mg, 0,33 mmol) con HCl 4 N (0,083 ml, 0,33 mmol) en isopropanol (2 ml) y se calentó en un microondas a 140 °C durante 10 min. La mezcla resultante se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), se secó en MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo restante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30-100 % en hexanos) para obtener 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido amarillo claro (79 mg, 50 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,0 (bs, 1H), 8,6 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,1 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,4 (appt t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,3 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,2 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,1 (appt t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,0 (bs, 1H), 6,2 (bs, 1H), 5,1 (s, 1H), 5,0 (s, 1H), 3,2 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 3,1-3,0 (m, 5H), 2,6 (t, 2H, J = 9,5 Hz), 2,2 (t, 1H, J = 2,4 Hz); MS (m/e) 475 (M + 1); Pf 117-121 °C.

20 Ejemplo 64. 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

25 64a) Se añadió cloruro de metanosulfonilo (133 mg, 1,16 mmol) a una solución de 4-nitro-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (200 mg, 0,55 mmol) y carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml). La solución se agitó a 70 °C durante 1 h. La reacción se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar 10-Metanosulfonil-4-nitro-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca 2,4,6-trieno como un sólido canela claro (150 mg, 54 %). MS (m/e) 285 (M + 1).

30 64b) Siguiendo los procedimientos análogos a 61 e, se convirtió 10-metanosulfonil-4-nitro-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (150 mg, 0,49 mmol) en 10-Metanosulfonil-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina como una espuma blanquecina (135 mg, 100 %) MS (m/e) 255 (M + 1) que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanquecino (79 mg, 29 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,6 (bs, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,8-7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,1 (appt t, 1H, J = 7,3 Hz), 5,2 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, 4H), 2,8 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,5,(s, 3H); MS (m/e) 515 (M + 1); Pf 154-158 °C.

40 Ejemplo 65. 2-[5-Cloro-2-(12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

45 65a) 4-Nitro-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (169 mg, 0,82 mmol), di-terc-butil dicarbonato (183 mg, 0,82 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (5 ml) durante 15 h. La reacción se concentró a continuación y se añadió paladio al 10 % en carbono (87 mg, 0,082 mmol) con etanol (10 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla resultante durante 5 min antes de dejar que se agitara en una atmósfera de hidrógeno durante 15 h. La filtración a través de Celite y la concentración dio terc-butil éster del ácido 4-Amino-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno-10-carboxílico como un sólido pegajoso (220 mg, 97 %). MS (m/e) 277 (M + 1).

50 65b) Éster terc-butílico del ácido 4-Amino-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno-10-carboxílico (220 mg, 0,80 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (236 mg, 0,80 mmol) se combinaron en 2-metoxietanol (3 ml) y se calentó a 120 °C durante 6 h. La reacción se diluyó a continuación con NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml), se secó en MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-30 % en EtOAc) para obtener 2-[5-Cloro-2-(12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido canela (34 mg, 10 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,0 (bs, 1H), 8,6 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,0 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,4 (m, 2H), 7,3 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,1 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,0 (appt t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,5 (bs, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,9 (s, 1H), 3,3 (t, 2H, J = 13,5 Hz), 3,0 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,9 (bs, 1H), 2,6 (t, 2H, J = 13,5 Hz); MS (m/e) 437 (M + 1); Pf 164-168 °C.

60 Ejemplo 66. 2-[5-Cloro-2-(10-etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

65 66a) Siguiendo un procedimiento análogo a 61e, sal del ácido de 10-etil-12-oxa-10-aza-triciclo [6.3.1.0* 2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina clorhidrico (200 mg, 0,83 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamidabenzamida (212 mg, 0,64 mmol) se convirtieron en 2-[5-Cloro-2-(10-etil-12-oxa-10-aza-

tricyclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida como un sólido blanco (11 mg, 3 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,5 (bs, 1H), 9,2 (bs, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,7 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 7,6 (appt t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,5 (bs, 1H), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,1 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,0 (s, 1H), 4,9 (s, 1H), 2,7 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 2,6 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 2,5-2,4 (m, 5H), 2,2 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 0,8 (t, 3H, J = 7,2 Hz); MS (m/e) 501 (M + 1); Pf 130-134 °C.

Ejemplo 67. Éster etílico del ácido 4-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-azatriciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico

67a) Éster etílico del ácido 4-Amino-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico (*J. Med. Chem.* 1988, 31, 433-444) (30 mg, 0,12 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (36 mg, 0,12 mmol) se combinaron con HCl 4 N (0,030 ml, 0,12 mmol) en isopropanol (1 ml). La mezcla resultante se calentó en un microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla resultante se hizo básica a continuación con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para obtener éster etílico del ácido 4-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico como un sólido amarillo (30 mg, 49 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,6 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,8 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,7 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,7-7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,0 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,7 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,1-3,9 (m, 2H), 3,2 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 2,8 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,2-2,0 (m, 2H), 1,7 (t, 1H, J = 9,4 Hz), 1,6 (m, 1H), 1,2 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 3H); MS (m/e) 507 (M + 1); Pf 140-144 °C.

Ejemplo 68. 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

68a) Se agitaron entre sí 12-Aza-tricyclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (*J. Med. Chem.* 1988, 31, 433-444) (150 mg, 0,86 mmol), 1-bromo-2-metoxi-etano (120 mg, 0,86 mmol) y carbonato de potasio (119 mg, 0,86 mmol) en acetona (5 ml) a 50 °C durante 6 h. La mezcla se filtró y se concentró antes de la purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-50 % en CH₂Cl₂) para obtener 12-(2-Metoxi-etil)-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina como un aceite claro (25 mg, 13 %). MS (m/e) 233 (M + 1).

68b) Siguiendo los procedimientos análogos a 61 e, se convirtieron 12-(2-Metoxi-etil)-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (25 mg, 0,11 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (32 mg, 0,11 mmol) en 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido marfil (19 mg, 35 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,6 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,5 (appt t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,1 (appt t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,8 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,0 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 2,8 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,6 (m, 1H), 2,3 (d, 1H, J = 15,8), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,2 (m, 1H); MS (m/e) 493 (M + 1); Pf 132-136 °C.

Ejemplo 69. 2-[5-Cloro-2-(12-prop-2-inil-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

69a) Siguiendo los procedimientos análogos a 68a-68b, se convirtieron 12-Aza-tricyclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (150 mg, 0,86 mmol) y bromuro de propargilo (102 mg, 0,86 mmol) en 12-Prop-2-inil-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (60 mg, 33 %) que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(12-prop-2-inil-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido marfil (35 mg, 27 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,5 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,8 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,7 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,5 (appt t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,4-7,3 (m, 2H), 7,1 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,8 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,5 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 3,2 (dd, 2H, J = 8,3, 2,3 Hz), 3,1 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 3,0 (dd, 1H, J = 16,8, 5,1 Hz), 2,8 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 2,3 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 2,2-2,0 (m, 2H), 1,1 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 1,0 (m, 1H); MS (m/e) 473 (M + 1); Pf 273-276 °C.

Ejemplo 70. 2-[5-Cloro-2-(12-ciclopropanocarbonil-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

70a) Siguiendo los procedimientos análogos a 64a-64b, se convirtieron 12-Aza-tricyclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (150 mg, 0,86 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (90 mg, 0,86 mmol) en (4-Amino-12-aza-tricyclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-12-il)ciclopropil-metanona aislado como la sal de hidrocloreto que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(12-ciclopropanocarbonil-12-aza-tricyclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanco (18 mg, 13 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,5 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,8-8,6 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,1 (appt t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,0 (m, 1H), 5,2 (d, 0,5H, J = 5,8 Hz), 5,1 (d, 0,5H, J = 5,8 Hz), 4,8 (m, 0,5H), 4,7 (m, 0,5H), 3,2-3,1 (m, 1H), 2,8 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,7 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 2,3-2,2 (m, 1H), 2,1-1,6 (m, 4H), 0,8-0,3 (m, 4H); MS (m/e) 503 (M + 1); Pf 158-162 °C.

Ejemplo 71. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

5 71a) Siguiendo los procedimientos análogos a 68a-68b, se convirtieron 12-Aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (400 mg, 2,3 mmol) y acetato de yoduro (359 mg, 2,3 mmol) en 12-Etil-12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (396 mg, 85 %), que se hizo reaccionar con N-((1R, 2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)metanosulfonamida (véase el Ejemplo 441a para la preparación) en N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)metanosulfonamida (mezcla de diastereómeros) aislado como un sólido blanco (69 mg, 15 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,8 (s, 1H), 7,4-7,2 (m, 3H), 7,0 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 2H), 2,8 (d, 3H, J = 5,0 Hz), 2,7-2,6 (m, 2H), 2,5-2,1 (m, 5H), 1,9-1,8 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,5-1,3 (m, 4H), 1,2 (t, 3H, J = 6,8 Hz); MS (m/e) 505 (M + 1); Pf 150-154 °C.

15 Ejemplo 72. N-{2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida

20 72a) Siguiendo los procedimientos análogos a 61e, 12-Etil-12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (216 mg, 1,07 mmol) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]metanosulfonamida (295 mg, 0,89 mmol) (preparados utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 441 con 2,4,5-tricloropirimidina, O-fenilendiamina y cloruro de mesilo) se convirtieron en N-{2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida aislado como un sólido blanquecino (91 mg, 21 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,3 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 (bs, 1H), 7,4 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,3-7,2 (m, 4H), 6,8 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,6 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,2 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 3,0 (dd, 1H, J = 16,7, 4,6 Hz), 2,9 (s, 3H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,3 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 2H), 1,0 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS (m/e) 499 (M + 1); Pf 236-240 °C.

Ejemplo 73. 2-[5-Cloro-2-(3-Cloro-12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

30 73a) Se añadió N-clorosuccinimida (172 mg, 1,3 mmol) a una solución de 12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*] dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (150 mg, 0,86 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 60 °C en una parte. La reacción se calentó a continuación a reflujo durante 5 h. La mezcla resultante se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml), se lavó con hidróxido de amonio al 10 % (5 ml) y salmuera (5 ml) antes de secarse en MgSO₄ y se filtró. La concentración y la purificación con cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-20 % en CH₂Cl₂) dieron 3-Cloro-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina como un sólido marrón (27 mg, 16 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 6,8 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,6 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,7 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 4,0-3,8 (m, 4H), 3,2 (dd, 1H, J = 16,5, 4,8 Hz), 2,5 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 2,2-2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,6 (m, 1H); MS (m/e) 209 (M + 1); Pf 220-224 °C.

40 73b) Siguiendo un procedimiento análogo a 68a-68b, se convirtieron 3-Cloro-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (27 mg, 0,13 mmol), yoduro de etilo (22 mg, 1,4 mmol) en 3-Cloro-12-etil-12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (32 mg, 100 %) que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-(3-Cloro-12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida aislado como un sólido naranja-marrón (13 mg, 19 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,1 (s, 1H), 8,6 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,1 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,1 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,2 (m, 1H), 4,5 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 3,6 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H, J = 16,9, 4,8 Hz), 3,0 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,6-2,5 (m, 2H), 2,4 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 2,3-2,2 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,1 (t, 3H, J = 7,3 Hz); MS (m/e) 497 (M + 1); Pf 130-134 °C.

Ejemplo 74. Éster etílico del ácido 5-Cloro-4-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico

50 74a) Se aisló éster etílico del ácido 5-Cloro-4-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico como producto secundario menor del Ejemplo 73a-b como un sólido marfil (8 mg, 11 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,1 (bs, 0,5H), 10,9 (bs, 0,5H), 8,6-8,5 (m, 1 H), 8,2 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8-7,6 (m, 1H), 7,5 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,4 (s, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,4-6,3 (m, 1H), 5,4 (m, 1H), 4,6-4,5 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,4-3,2 (m, 1H), 3,0 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,5 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 2,3-2,1 (m, 2H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,3-1,2 (m, 3H); MS (m/e) 541 (M + 1); Pf 126-130 °C.

Ejemplo 75. Éster etílico del ácido 3-Cloro-4-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico

60 75a) Se aisló éster etílico del ácido 3-Cloro-4-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico a partir del Ejemplo 73a-b como un sólido marfil (7 mg, 9 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,1 (s, 1H), 8,6 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,2 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,1 (s, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,1 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,2 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,6-4,5 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,0 (d, 3H, J = 5,1 Hz), 2,5 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 2,3-2,1 (m, 2H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,7-1,6 (m,

1H), 1,3-1,2 (m, 3H); MS (m/e) 541 (M + 1); Pf 138-142 °C.

Ejemplo 76. N-(2-{5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida

5 76a) Siguiendo los procedimientos análogos a 61 e, se convirtieron 12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (95 mg, 0,41 mmol) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]metanosulfonamida (140 mg, 0,41 mmol) en N-(2-{5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida como un sólido amarillo pálido (137 mg, 63 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,1-7,0 (m, 3H), 6,8 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,7 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 3H), 3,4-3,3 (m, 4H), 3,1 (dd, 1H, J = 14,4,4,0 Hz), 3,0 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H); MS (m/e) 529 (M + 1); Pf 117-121 °C.

15 Ejemplo 77. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

20 77a) Siguiendo los procedimientos análogos a 61 e, se convirtieron 12-(2-Metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2 (7),3,5-trien-4-ilamina (95 mg, 0,41 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil]metanosulfonamida (139 mg, 0,41 mmol) en el compuesto del título como un sólido blanco (102 mg, 47 %) aislado como una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,9 (s, 1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,0 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,8 (s, 1H), 5,4 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 3H), 3,3 (appt d, 3H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,9-2,7 (m, 5H), 2,4-2,2 (m, 4H), 1,9-1,8 (m, 3H), 1,7-1,5 (m, 3H), 1,4-1,3 (m, 3H); MS (m/e) 535 (M + 1); Pf 130-134 °C.

25 Ejemplo 78. 12-etil éster 4-metil éster del ácido 6-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-4,12-dicarboxílico

30 78a) Se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado (5 ml) a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (5 ml), 12-etil éster 3-metil éster del ácido 12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-3,12-dicarboxílico (300 mg, 1,04 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C. La solución marrón resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min antes de verterse en agua helada y extraerse con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). El secado en MgSO₄, el filtrado y la concentración dieron un residuo marrón que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar 12-etil éster 4-metil éster del ácido 6-Nitro-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-4,12-dicarboxílico como un aceite claro (81 mg, 23 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,1 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,0 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0 (d, 1H, J = 18,7), 2,3-2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,3-1,2 (m, 3H); MS (m/e) 335 (M + 1); y 12-etil éster 4-metil éster del ácido 5-Nitro-12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),-3,5-trieno-4,12 dicarboxílico como un sólido amarillo pálido (79 mg, 23 %) como el compuesto 5-nitro. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,6 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,1 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 3,9 (s, 3H), 3,5-3,4 (m, 1H), 2,7 (d, 1H, J = 17,4), 2,3-2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,3-1,2 (m, 3H); MS (m/e) 335 (M + 1). Los regioisómeros se distinguen por NOE y ¹H-¹H COSY.

45 78b) Siguiendo los últimos procedimientos análogos 61d-61e, se convirtió 12-etil éster 4-metil éster del ácido 6-nitro-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*](7),3,5-trieno-4,12-dicarboxílico en 12-etil éster 4-metil éster del ácido 6-Amino-12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-4,12-dicarboxílico como un aceite amarillo (52 mg, 71 que se convirtió en 12-etil éster 4-metil éster del ácido 6-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-4,12-dicarboxílico (18 mg, 19 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,2 (s, 1H), 8,5 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,4 (bs, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,6 (bs, 1H), 7,4 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,3 (m, 1H), 7,0 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,5 (s, 1H), 6,2 (bs, 1H), 5,1-5,0 (m, 1H), 4,7-4,6 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,0 (d, 3H, J = 5,5 Hz), 2,5 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 2,3-2,2 (m, 2H), 1,9 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,2 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS (m/e) 565 (M + 1); Pf 140-144 °C.

Ejemplo 79. 2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

55 79a) Siguiendo un procedimiento análogo a 61 e, 12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (100 mg, 0,57 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (170 mg, 0,57 mmol) se convirtieron en el compuesto del título como un sólido blanquecino (151 mg, 61 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,6 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,5 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,1 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,0 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,0 (dd, 1H, J = 16,3, 4,8 Hz), 2,8 (d, 3H, J = 4,0 Hz), 2,7-2,6 (bs, 1H), 2,4 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 1,9-1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,5-1,4 (m, 1H); MS (m/e) 435 (M + 1); Pf 209-212 °C.

Ejemplo 80. 2-[5-Cloro-2-(12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

65 80a) Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0,47 mmol) a una solución de 2-[2-(12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (100 mg, 0,23

- mmol), acetona (0,034 ml, 0,47 mmol), ácido acético (1 gota) y dicloroetano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se enfrió a continuación con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (89 mg, 82 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,6 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,5 (appt t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,4 (d, 1H, J = 8,6), 7,3 (s, 1H), 7,1 (appt t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,9 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,0 (dd, 1H, J = 17,2, 4,6 Hz), 2,8 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,4 (m, 1H), 2,2 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,1 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 0,9 (d, 3H, J = 5,9 Hz); MS (m/e) 477 (M + 1); Pf 202-205 °C.
- 5
- 10 Ejemplo 81. 2-[5-Cloro-2-(3-Cloro-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 81a) Siguiendo un procedimiento análogo a 61 e, 3-Cloro-12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (140 mg, 0,67 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (200 mg, 0,67 mmol) se convirtieron en el compuesto del título como un sólido amarillo (151 mg, 49 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,1 (s, 1H), 8,6 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,1 (s, 1H), 8,2 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,1 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,2 (bs, 1H), 4,7 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 3,9 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H, J = 16,5, 5,0 Hz), 3,0 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,5 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 2,2-2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (bs, 1H), 1,6 (m, 1H); MS (m/e) 438 (M - NCH₃); Pf 132-136 °C.
- 15
- 20 Ejemplo 82. N-((1R,2R)-2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 82a) Siguiendo un procedimiento análogo a 61 e, 12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (200 mg, 1,15 mmol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil)metanosulfonamida (389 mg, 1,15 mmol) se convirtieron en el compuesto del título aislado como un sólido marfil (430 mg, 78 %), aislado como una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,5 (s, 0,5H), 7,4 (s, 0,5H), 7,3 (appt t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,2 (d, 0,5H, J = 8,1 Hz), 7,1 (d, 0,5H, J = 8,3 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,7 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,1 (d, 0,5H, J = 4,0 Hz), 4,0 (d, 0,5H, J = 3,4 Hz), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,0 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 2,9 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,5-2,4 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 3H), 1,5-1,2 (m, 5H); MS (m/e) 477 (M + 1); Pf 150-154 °C.
- 25
- 30
- Ejemplo 83. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 83a) Siguiendo un procedimiento análogo a 80a, se convirtió N-((1R,2R)-2-[2-(12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (90 mg, 0,19 mmol) en el compuesto del título como un sólido blanquecino (77 mg, 79 %): 1:1 mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,6 (s, 0,5H), 7,5 (s, 0,5H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (d, 0,5H, J = 8,6 Hz), 7,1 (d, 0,5H, J = 8,3 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,7 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,0 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,9 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 2,2 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 2,1-2,0 (m, 4H), 1,8-1,7 (m, 3H), 1,6-1,5 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,4-1,2 (m, 7H), 1,0-0,9 (m, 3H); MS (m/e) 519 (M + 1); Pf 140-144 °C.
- 35
- 40
- Ejemplo 84. N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 84a) Siguiendo un procedimiento análogo a 80a, N-((1R,2R)-2-[2-(12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (90 mg, 0,19 mmol) y 2-butanona se convirtieron en el compuesto del título como un sólido blanquecino (96 mg, 95 %): 1:1 mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400MHz, MeOD) δ 7,9 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,1 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,6 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,9 (d, 3H, J = 4,0 Hz), 2,8 (m, 1H), 2,7 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 2,4-2,3 (m, 2H), 2,2-2,0 (m, 3H), 1,9-1,8 (m, 3H), 1,6-1,2 (m, 10H), 1,0-0,9 (m, 3H); MS (m/e) 533 (M + 1); Pf 162-166 °C.
- 45
- 50
- Ejemplo 85. N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 85a) Siguiendo un procedimiento análogo a 80a, N-((1R,2R)-2-[2-(12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (90 mg, 0,19 mmol) y ciclopropanocarbaldéido (0,056 ml, 0,75 mmol), se convirtieron en el compuesto del título como un sólido blanquecino (69 mg, 69 %): 1:1 mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,6 (s, 0,5H), 7,5 (s, 0,5H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (d, 0,5H, J = 8,6 Hz), 7,1 (d, 0,5H, J = 8,3 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,7 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,0 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 4H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,3 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 2,2-2,0 (m, 5H), 1,9 (m, 3H), 1,6-1,2 (m, 6H), 0,9-0,8 (m, 2H), 0,4 (m, 2H); MS (m/e) 531 (M + 1); Pf 120-124 °C.
- 55
- 60
- Ejemplo 86. 2-[5-Cloro-2-(3-Cloro-12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 65

86a) Siguiendo un procedimiento análogo a 80a, se convirtió 2-[5-Cloro-2-(3-Cloro-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (90 mg, 0,19 mmol) en el compuesto del título como un sólido amarillento (49 mg, 51 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,7 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,4 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,2 (s, 1H), 7,7 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,4 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,2 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,1-7,0 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,8 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,2 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 0,9 (d, 3H, J = 6,0 Hz); MS (m/e) 511 (M + 1); Pf 105-109 °C.

Ejemplo 87. 2-[5-Cloro-2-[3-Cloro-12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

87a) Análogo a 68a-b, se convirtió 3-Cloro-12-aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*] dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (200 mg, 0,96 mmol) en 3-Cloro-12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina que se convirtió en 2-[5-Cloro-2-[3-Cloro-12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido marfil (6 mg, 3 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,7 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,4 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,4 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,3 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 7,1-7,0 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,8 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,7-2,6 (m, 1H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 2H), 1,2 (m, 1H); MS (m/e) 527 (M + 1); Pf 81-85 °C.

Ejemplo 88. 2-[5-Cloro-2-[5-Cloro-12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

88a) El compuesto del título se aisló como un producto secundario menor de la reacción en 87a como un sólido blanco (1 mg, <1 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,7 (s, 1H), 8,8-8,7 (m, 2H), 8,4 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,2 (s, 1H), 7,7 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,3-7,2 (m, 3H), 7,0 (t, 1H, J = 7,5), 3,9 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,8 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,7-2,6 (m, 1H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 2H), 1,3 (m, 1H); MS (m/e) 527 (M + 1); Pf 112-115 °C.

Ejemplo 89. N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

89a) Siguiendo un procedimiento análogo a 80a, N-((1R,2R)-2-[2-(12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (40 mg, 0,084 mmol) y pivaldehído se convirtieron en el compuesto del título aislado para dar un sólido blanco (5 mg, 11 %) aislado como una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,6 (s, 0,5H), 7,5 (s, 0,5H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,3-2,2 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 5H), 1,7-1,6 (m, 3H), 1,5-1,3 (m, 5H), 0,8 (s, 9H); MS (m/e) 547 (M + 1); Pf 117-120 °C.

Ejemplo 90. 2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-Cloro-N-metil-benzamida

90a) Siguiendo un procedimiento análogo a 61e, una sal de clorhidrato 12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*] dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (83 mg, 0,39 mmol) y 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (véase el Ejemplo 312a-b para la preparación) (100 mg, 0,30 mmol) se convirtieron en el compuesto del título aislado como un sólido marfil (85 mg, 18 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,2-9,0 (m, 2H), 8,4 (bs, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,6 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,4 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,7 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,3 (bs, 1H), 2,9 (dd, 1H, J = 16,2,4,3 Hz), 2,6 (s, 3H), 2,3 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 1,9-1,8 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 2H); MS (m/e) 469 (M + 1); Pf 150-154°C.

Ejemplo 91. 3-Cloro-2-[5-cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

91a) Siguiendo un procedimiento análogo a 68a, 2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-S-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida (60 mg, 0,13 mmol), 1-bromo-2-metoxi-etano (120 mg, 0,48 mmol) se convirtieron en el compuesto del título como un sólido amarillo (23 mg, 34 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,2 (bs, 1H), 9,0 (bs, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,6 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,4 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,1 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 4H), 3,2 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,5-2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,5-1,4 (m, 2H); MS (m/e) 527 (M + 1); Pf 240-244 °C.

Ejemplo 92. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

92a) 12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (572 mg, 3,3 mmol), di-terc-butil- dicarbonato (1,6 g, 7,2 mmol), trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (20 ml) durante 18 h. La reacción se concentró a continuación y se purificó con cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para obtener éster terc-butílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-

2(7),3,5-trieno-12-carboxílico como un sólido blanco (1,1 g, 90 %). MS (m/e) 375 (M + 1).

5 92b) Se añadió terc-butil-litio (1,7 M, 2,3 ml, 4,0 mmol) gota a gota a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico (450 mg, 1,2 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. A continuación, la solución se dejó calentar gradualmente a -20 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h antes de enfriarla de nuevo a -78 °C y se añadió borato de trimetilo (0,37 ml, 3,2 mmol) mediante una jeringa. La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió con metanol (1 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno (30 % solución, 0,37 ml, 3,6 mmol) a la reacción y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se ajustó a pH neutro con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para obtener éster terc-butílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico como una espuma marrón (260 mg, 55 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,7 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,1 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,9 (m, 1H), 4,5 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,1 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H, J = 14,4, 4,9 Hz), 2,9 (dd, 1H, J = 14,4, 4,9 Hz), 2,7 (dd, 1H, J = 18,2, 8,1 Hz), 2,6 (dd, 1H, J = 18,2, 10,6 Hz), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,5-1,3 (m, 19H); ¹H-¹H COSY interacciones entre el pico a 7,7 y 7,1 ppm; MS (m/e) 391 (M + 1).

20 92c) Se agitaron entre sí éster terc-butílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico (260 mg, 0,67 mmol), sulfato de dimetilo (0,13 ml, 1,3 mmol), carbonato de cesio (430 mg, 1,3 mmol) y dioxano (3 ml) a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para obtener éster terc-butílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico como un residuo espumoso amarillo (198 mg, 74). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,6 (s, 1H), 7,4 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,1 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,5 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,1 (dd, 1H, J = 14,4, 4,8 Hz), 2,9 (dd, 1H, J = 14,5, 5,0 Hz), 2,7 (dd, 1H, J = 17,9, 7,8 Hz), 2,6 (dd, 1H, J = 18,4, 10,4 Hz), 2,2 (m, 1 H), 1,5-1,4 (m, 19H); MS (m/e) 349 (M - C₄H₇).

30 92d) Siguiendo un procedimiento análogo a 61 e, se agitó éster terc-butílico del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico (198 mg, 0,49 mmol) en HCl 4 N (5 ml) durante 4 h y se concentró. A continuación, el residuo se combinó con N-[(1R, 2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil]metanosulfonamida (166 mg, 0,49 mmol) y HCl 4 N (0,12 ml, 0,49 mmol) y se convirtió en N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida aislado como una mezcla de diastereómeros como un sólido marfil (32 mg, 13 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,9 (s, 1H), 7,8 (s, 0,5H), 7,7 (s, 0,5H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 5,9 (m, 0,5H), 5,7 (m, 0,5H), 5,1 (m, 1H), 3,7-3,6 (m, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,1-2,9 (m, 3H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,1-2,0 (m, 8H), 1,8-1,7 (m, 3H), 1,1 (m, 1H); MS (m/e) 507 (M + 1); Pf 110-114 °C.

40 Ejemplo 93. N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida

45 93a) Siguiendo un procedimiento análogo a 68a, se convirtieron N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida (25 mg, 0,049 mmol), y yodoetano en el compuesto del título como un sólido rosa claro (6 mg, 23 %), como una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,9 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,5 (s, 3H), 3,3-3,0 (m, 3H), 2,9 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,2-1,8 (m, 9H), 1,7-1,6 (m, 3H), 1,4-1,2 (m, 1H), 1,1-1,0 (m, 4H); MS (m/e) 535 (M + 1); Pf 102-106 °C.

50 Ejemplo 101. (+/-)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

55 101a) Se trató una solución de (+/-)-12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (150 mg, 0,86 mmol) en acetona (4 ml) con yoduro de etilo (0,07 ml, 0,86 mmol), carbonato de potasio (237 mg, 1,72 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla se repartió entre diclorometano y salmuera y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar (+/-)-12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina que se utilizó sin purificación adicional.

60 101b) Se calentaron 2-metoxietanol (8,6 ml), HCl 4N en p-dioxano (0,215 ml, 1,2 eq) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (129 mg, 1 eq) y (+/-)-12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina a 120 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con 3 equivalentes de MP-carbonato y se agitó durante 30 min. La filtración, seguido por concentración y la purificación por cromatografía ISCO (columna de 12 gramos, SiO₂, gradiente de EtOAc/hexano al 20 % a EtOAc al 100 %) dio (+/-)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (45 mg, 11 %). PF: 218-221°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,10 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52-6,49 (m, 1 H), 3,89-3,84 (m,

2H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 3,04 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,61-2,51 (m, 3 H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 3H); LC/MS (ESI+): 463,34 (M+H).

5 Ejemplo 102. (+/-)-2-[5-Cloro-2-(12-metanosulfonyl-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10 102a) Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 101a-101b, se hicieron reaccionar (+/-)-12-Aza-triciclo [7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (150 mg, 0,86 mmol) y cloruro de metanosulfonyl (0,07 ml, 1 eq) y el producto crudo se convirtió en (+/-)-2-[5-Cloro-2-(12-metanosulfonyl-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (31 mg, 7 %). PF: 100-102 °C; RMN¹H (CDCl₃) δ 11,05 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,61-6,52 (br s, 1 H), 4,55-4,54 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 3H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,32-2,23 (m, 3H), 1,75-1,68 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 513,29 (M+H).

15 Ejemplo 103. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

20 103a) Se trató una solución de 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (0,34 g, 1,65 mmol) en THF (10 ml) con borano-THF (5 ml, 4,95 mmol), se calentó a 60 °C. y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado acuoso/hielo. La mezcla se extrajo 2X con EtOAc, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en SiO₂. La purificación por cromatografía ISCO (columna de 40 gramos, SiO₂, gradiente de EtOAc al 0 % a 100 % en hexano) dio 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (220 mg, 63 %). PF: 73-75 °C; RMN¹H (CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,42 (br s, 1 H), 2,88-2,84 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 193,02 (M+H).

25 103b) Se trató una solución de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (192 mg, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) con carbonato de potasio (345 mg, 2,5 eq), y yodometano (0,08 ml, 1,25 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió hidruro de sodio (1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 30 min, se enfrió con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 1-Metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (206 mg, 100 %) como un sólido amarillo. PF: 52-54 °C; RMN¹H (CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,42 (br s, 1 H), 2,88-2,84 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 207,04 (M+H).

35 103c) Se trató 1-Metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (135 mg, 0,66 mmol) en una solución de etanol (4 ml) e hidrato de hidrazina (1 ml) con paladio en carbono al 10 % (40 mg) y se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamina (110 mg, 96 %) como un aceite grisáceo; RMN¹H (CDCl₃) δ 6,78-6,72 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 2,82-2,74 (m, 7H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 177,16 (M+H).

40 103d) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101b, se hicieron reaccionar 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamina (33 mg, 0,19 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (1,2 eq) excepto que después de la finalización de la reacción se produjo un precipitado. Esta mezcla se diluyó con éter y se filtró. El sólido resultante se trató con MP-carbonato (3 eq), se agitó durante 30 min, se filtró y se concentró para dar 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanquecino/amarillo (39,01 mg). PF = 170-172 °C, RMN¹H (CDCl₃) δ 11,06 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,20 (br s, 1H), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,83 (s, 5H), 2,77-2,73 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 437,30 (M+H).

50 Ejemplo 104. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

55 104a) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 103a, se convirtieron 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [b]azepin-7-ilamina (33 mg, 0,19 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil]metanosulfonamida (1,2 eq) en N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (63,07 mg) como un sólido blanquecino/gris. PF = 102-104 °C, RMN¹H (CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,72-5,69 (m, 1 H), 5,55-5,40 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 5H), 2,81-2,79 (m, 5H), 2,31-2,22 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,41-1,31 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 479,29 (M+H).

65 Ejemplo 105. 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-N*2*-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina

105a) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101b, 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamina (33 mg, 0,19 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (1,2 eq) [preparados utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d utilizando 2,4,5-tricloropirimidina y 2-Metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina] se hicieron reaccionar excepto que el gradiente de cromatografía ISCO era MeOH/CH₂Cl₂ al 0 % a 5 % para dar 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-N*2*-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina (46,96 mg) como un sólido blanquecino/gris. PF = 206-207 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 4H), 3,17-3,15 (m, 4H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,82-2,77 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 495,29 (M+H).

Ejemplo 106. N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida

106a) Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 101 b, se hicieron reaccionar 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamina (48 mg, 0,27 mmol) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]metanosulfonamida (0,9 eq) excepto que el gradiente de cromatografía ISCO era MeOH/CH₂Cl₂ al 0% a 10% y el producto final se trituró a partir de 4 ml de EtOAc con hexano para dar N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida (30,6 mg) como un sólido blanquecino/gris. PF = 170-172 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,63 (br s, 1H), 2,71-2,68 (m, 8H), 2,50-2,47 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 273 (M+H).

Ejemplo 107. 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

107a) Se trató una mezcla de 8-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (283 mg, 1,48 mmol) en DMF (5 ml) con NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 75 mg, 1,85 mmol) y se agitó durante 10 min. La mezcla se enfrió con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 8-Metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (227 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,14 (d, J = 2,7Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 273 (M+H).

107b) Se enfrió una mezcla de 8-Metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (227 mg, 1,1 mmol) en MeCN/TFAA (1:1, 2 ml) a 0 °C y se trató con nitrato de potasio (123 mg, 1,2 mmol), a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo (EtOAc), se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación ISCO (gradiente de EtOAc/hexano al 0 a 100 %, columna SiO₂ de 40 g) proporcionó 8-Metoxi-2-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (40 mg). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 250,98 (M+H).

107c) Siguiendo el procedimiento de 103c, se convirtió 8-Metoxi-2-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (49 mg) en 7-Amino-8-metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (29,61 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,14 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,97 (br s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 221,24 (M+H).

107d) Siguiendo el procedimiento 106a, se convirtieron 7-Amino-8-metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (28 mg, 0,112 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (1 eq) en 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (12,69 mg). PF: 152-154 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,03 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,04 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 481,36 (M+H).

Ejemplo 108. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

108a) Se trató una mezcla 8-Amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (666 mg, 3,87 mmol) con 2,5-hexanodiona (1,2 eq), p-TsOH•H₂O (0,1 eq) en tolueno (40 ml) y se calentó a 120 °C en condiciones de Dean-Stark. Después de la evaporación se aisló 8-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un sólido blanquecino (186 mg). RMN ¹H (dmsO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,79 (s, 3H), 5,78 (s, 2H), 2,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,23-2,13 (m, 4H), 1,96 (s, 6H).

108b) Siguiendo el procedimiento del 107a, se convirtió 8-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona en 8-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (175 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02-6,99 (m, 2H), 5,91-5,89 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,41-2,35 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,06 (s, 6H).

108c) Se trató 8-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (175 mg, 0,065 mmol) con hidrocloreto de hidroxilamina (20 eq), trietilamina (10 eq) en etanol/agua (4:1, 6 ml) y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró, se repartió entre EtOAc y agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La mezcla se agitó 2 horas con exceso de HCl 1 N, se neutralizó a pH 7 con NaOH 1, se repartió entre EtOAc y agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 8-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro benzo[b]azepin-2-ona (110 mg, 58 %). 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,50-6,47 (m, 2H), 3,67 (br s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H).

108d) Siguiendo el procedimiento del 103d, se convirtieron 8-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (35 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (0,83 eq) en 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (27,91 mg). PF: 292-294 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,08 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,18-2,14 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 451,40 (M+H).

Ejemplo 109. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

109a) Siguiendo el procedimiento del 103d, se convirtieron 8-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (33 mg, 0,19 mmol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil) metanosulfonamida (0,83 eq) en N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (25,01 mg) como un sólido blanquecino. PF = 127-130 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,19-2,10 (m, 6H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,39-1,21 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 493,03 (1VI+H).

Ejemplo 110. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

110a) Siguiendo el procedimiento del 103d, se convirtieron 8-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (35 mg, 0,18 mmol) y amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (0,83 eq) en amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (26,76 mg) como un sólido blanco. PF = 210-212 °C, RMN ¹H (dmsO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,19 (br s, 1H), 4,15-4,13 (m, 1 H), 3,18 (s, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,60-2,30 (m, 3H), 2,18-2,00 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 453,27 (M+H).

Ejemplo 111. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

111a) Se combinaron 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (165 mg, 0,000659 mol), N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (220 mg, 0,00066 mol); 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (200 uL) y alcohol isopropílico (6,6 ml, 0,086 mol); en un recipiente de microondas. Se calentó a 130 °C durante 20 min. La mezcla se trató con 500 mg de resina de MP-carbonato y se agitó durante 20 min. La mezcla se filtró, se concentró y se puso a alto vacío durante la noche. El sólido crudo se disolvió en DCM y se purificó en una columna ISCO (40 g, SiO₂, DCM al 100 % a gradiente de MeOH/DCM) para proporcionar N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (99 mg, 48 %). PF: 92-94 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,37-5,31 (m, 2H), 3,99-3,95 (ancho m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,56 (br s, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,99-2,70 (series de complejo de m, 11H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 6H), 0,92-0,85 (m, 2H); LC/MS: 552,92 (M+H).

Ejemplo 112. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

112a) Se combinó 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (55 mg, 0,00022 mol), amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (72 mg, 0,00024 mol), 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (70 uL) y alcohol isopropílico (2,2 ml, 0,029 mol) en el recipiente de microondas. Se calentó a 130 °C durante 10 min. Se calentó 10 min adicionales a 130 °C. La reacción procedió sin más. Se enfrió a temperatura ambiente. Se trató con 200 mg de MP-carbonato y se agitó durante ca. 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El material se purificó por cromatografía ISCO, (40 g, SiO₂, DCM al 100 % en un gradiente de MeOH/DCM al 5-10 %), proporcionó amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico como un sólido blanquecino (67 mg, 59 %). PF: 120-122 °C, RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,6Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,32 (s, 2H), 5,60 (br s, 1H), 5,37 (br s, 1H), 4,47 (t, J = 5,2Hz, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,88-2,76 (m, 7H), 2,54 (d, J =

8,1 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 9,2 Hz), 1,67 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,32-1,27 (m, 2H), 0,99-0,85 (m, 2H); LC/MS: 512,97 (M+H).

5 Ejemplo 113. 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

10 113a) Se combinaron 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (55 mg, 0,00022 mol), (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (86 mg, 0,00024 mol), 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (70 uL) y alcohol isopropílico (2,2 ml, 0,029 moles;) en un recipiente de microondas. Se calentó a 130 °C durante 10 minutos. Se calentó durante otros 10 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se precipitó de la solución. Se filtró el sólido. El filtrado se trató con 250 mg de MP-carbonato y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ISCO (columna de SiO₂ de 40 g, gradiente de DCM al 100 % a MeOH/DCM al 10 %. Se aisló 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina como un sólido blanquecino (49 mg, 39 %) Punto de fusión: 138-140 °C, δ 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1 H), 6,65 (s, 1H), 6,57-6,52 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 10H), 3,36 (br s, 2H), 3,39 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,18-3,17 (m, 4H), 2,90-2,74 (m, 10H); LC/MS: 568,87 (M+H).

20 Ejemplo 114. 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

25 114a) Se añadieron 7-Amino-8-metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (110 mg, 0,50 mmol;) y 9-Amino-8-metoxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (preparadas siguiendo el procedimiento de 7c) como una mezcla sin separar con 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (300 uL), se cargaron 2-metoxietanol (10 ml, 100 mmol), y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (2 eq) en el tubo de Radley. Se calentó a 110 °C durante aproximadamente 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se precipitó y se filtró. Este material se disolvió en diclorometano/MeOH y se trató con 3 eq. de MP-carbonato, se agitó 30 min, se filtró y concentró para dar 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido naranja (51 mg, 21 %). Punto de fusión: 185-187 °C, RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): 8,67 (ancho m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (ancho s, 1H), 8,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69-2,65 (m, 2H) 2,50 (s, 3H), 1,78-1,71 (m, 2H); LC/MS: 481,37 (M+H).

35 Ejemplo 115. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

40 115a) Se enfrió 6-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (preparada según: Hassner, A.; Amit, B.; Marks, V.; Gottlieb, Hugo E., J. *Org. Chem.* 2003, 68(18), 6853-6858.) (300 mg, 1,57 mmol) en 15 ml de DMF a 0 °C en un baño de hielo, y a la solución se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (70 mg, 1,73 mmol). Después de 10 minutos de agitación a 0 °C, se añadió yodometano (270 mg, 1,88 mmol) a la solución. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y tras la finalización (después de 30 minutos) se enfrió con hielo y agua. La solución acuosa se extrajo 3x con dietiléter, y las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, y se concentraron para dar 6-Metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un aceite amarillo (rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,52-3,09 (br pk, 2H), 2,29 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,12 (br s, 2H); LC/MS (ESI-pos) m/z 205,98 (M+H).

50 115b) A una solución de 6-Metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (INT-1) (538 mg, 2,62 mmol) en acetonitrilo a 0 °C en un baño de hielo se añadió 1,8 ml de TFAA (2,7 g, 13,1 mmol), seguido de KNO₃ (320 mg, 3,14 mmol). Después de aproximadamente 5 minutos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La conversión del material de partida a producto se controló por LC/MS. Al finalizar, la reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se enfrió con NaHCO₃ sat. (ac), NaOH 1 N (ac), y hielo hasta que se alcanzó un pH ~ 9-10. La mezcla acuosa se extrajo 3x con EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, y se concentraron para dar 6-Metoxi-1-metil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (INT-2) como un sólido naranja (530 mg, 82 %). Por RMN, el producto mostró una mezcla 4:1 de los productos de nitración, 80 % de los cuales eran el producto deseado. Por TLC, los productos aparecieron inseparables, por lo que el material se recogió para la reducción en crudo. Datos para el isómero principal: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,87 (br m, 2H), 2,36 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,24 (m, 2H); LC/MS (ESI-pos) m/z 251,03 (M+H).

60 115c) Se calentó 6-Metoxi-1-metil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (530 mg, 2,12 mmol) en una mezcla 4:1 de etanol (17 ml) e hidrato de hidrazina (4,5 ml) a 60 °C y a la que se añadió ¼ de una masa equivalente de paladio/carbono al 10 % (H₂O al 50 %) (135 mg). La reacción se controló por LC/MS para garantizar que se produzca la reducción completa, y tras finalizar se enfrió a temperatura ambiente. El Pd/C se filtró a través de celite, y el filtrado resultante se concentró a un volumen mínimo. Esto se trató en ~ 120 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con ~ 25 ml de salmuera para eliminar el exceso de hidrazina. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para dar 7-Amino-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un sólido pegajoso amarillo (432 mg, 93 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,81 (br s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,35-2,75 (br pico, 2H), 2,30 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H); LC/MS (ESI-pos) m/z 221,13 (M+H).

5 115d) Siguiendo el procedimiento el Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (50 mg, 0,227 mmol) y amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (57 mg, 0,189 mmol) al producto deseado (10 mg, 11 %), obtenido por trituración en EtOAc. PF = 171-173 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 5,65 (br s, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,08 (s, 1 H), 2,95 (s, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,18 (m, 2H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 483,36 (M+H).

Ejemplo 116. 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

15 116a) A una solución de 7-Amino-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (50 mg, 0,227 mmol) y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (56 mg, 0,189 mmol) en 2,27 ml de 2-metoxietanol se añadieron 57 µl de HCl 4 M en Dioxano (0,227 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 5 horas, seguido por la adición de MP-carbonato (135 mg, 0,43 mmol) a TA. El MP-carbonato se filtró después de 30 minutos y el material crudo resultante se cromatografió (ISCO) para dar 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (23 mg, 25 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,12 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,43 (s, 1 H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,26(br s, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,0-2,4(m, 6H); LC/MS (ESI-pos) m/z 481,06 (M+H).

25 Ejemplo 117. 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

30 117a) Siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (50 mg, 0,227 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (67 mg, 0,189 mmol) en 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (10 mg, 10 %), obtenida por trituración en EtOAc. PF: 197-199 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (br s, 1H), 6,89 (d, J = 8,8, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (t, J = 5,3, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (t, J = 4,7, 4H), 2,7-2,9 (br pk, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,1-2,25 (br pk, 2H); LC/MS (ESI-pos) m/z 539,32 (M+H).

35 Ejemplo 118. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

40 118a) Siguiendo el procedimiento 11b, se convirtieron 7-Amino-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (50 mg, 0,227 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil] metanosulfonamida (64 mg, 0,189 mmol) a N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (15 mg, 15 %), obtenida por cromatografía ultrarrápida utilizando EtOAc al 100 %. PF: descomposición a 95 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 7,1 Hz, 1), 3,80 (s, 3H), 3,76 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,7-2,9 (br m, 5H), 2,0-2,4 (br m, 6H), 1,7-1,9 (m, 3H); LC/MS (ESI-pos) m/z 523,16 (M+H).

Ejemplo 119. 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

50 119a) Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (80 mg, 0,341 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (101 mg, 0,285 mmol) en 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (23 mg, 15 %), se purificó por cromatografía ISCO. PF = 210-212 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,6, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 2,30 (br m, 2H), 1,23 (m, 6H), 1,14 (t, J = 7,2, 3H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 553,32 (M+H).

60 Ejemplo 120. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

65 120a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (80 mg, 0,341 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil] metanosulfonamida (97 mg, 0,285 mmol) en N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (12 mg, 8 %), se purificó por cromatografía ISCO. PF: dec. 98 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,31 (br s, 1H), 6,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,90 (br m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,26 (br m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,25 (br m,

6H), 1,85 (br m, 2H), 1,40 (br m, 8 H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 537,32 (M+H).

Ejemplo 121. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

5
121a) Siguiendo un procedimiento análogo a 10b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (80 mg, 0,341 mmol) y amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (85 mg, 0,285 mmol) en amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (15 mg, 11 %), obtenido por trituración en EtOAc. PF: 174-177 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,29 (br s, 2 H), 1,24 (m, 8H), 1,13 (t, $J = 7,0$, 3H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 497,35 (M+H).

15 Ejemplo 122. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

20
122a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (80 mg, 0,341 mmol) y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (86 mg, 0,285 mmol) en 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (8 mg, 6 %), se purificó por cromatografía ISCO. PF: 225-227 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,11 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1 H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,21 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,30 (br m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,95-1,35 (br ms, 6H); LC/MS (ESI-pos) m/z 495,39 (M+H).

25 Ejemplo 123. 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

30
123a) Análogo al procedimiento 107b, se convirtió 6-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (700 mg, 3,66 mmol) en 6-Metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (380 mg, 44 %), se purificó por cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,31 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); LC/MS (ESI-pos) m/z 237,11 (M+H). Análogamente, también se aisló 6-Metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona.

35
123b) Análogo al procedimiento para el Ejemplo 107a, se convirtieron 6-Metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (105 mg, 0,445 mmol) y yodometano (76 mg, 0,535 mmol) en 6-Metoxi-1-metil-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (87 mg, 78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,96 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 1,91 (m, 1H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 251,29 (M+H), P.F = 140-142 °C.

40
123c) Análogo al procedimiento para el Ejemplo 103 c, se convirtió 6-Metoxi-1-metil-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (87 mg, 0,348 mmol) en 9-Amino-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (72 mg, 95 %).RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (br s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 1,84 (m, 1H), 1,56 (br m, 1H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 221,07 (M+H), P.F = 142-144 °C.

45
123d) Análogo al procedimiento para el Ejemplo 101b, se convirtieron 9-Amino-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (40 mg, 0,182 mmol) y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (50 mg, 0,165 mmol) en 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (6 mg, 8 %), se purificó por cromatografía ISCO. PF: 165-167 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,10 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,19 (br m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,25-2,4 (ms, 5H), 1,83 (m, 1H); LC/MS (ESI-pos) m/z 481,45 (M+H).

50
Ejemplo 124. 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

55
124a) Análogo al procedimiento del Ejemplo 101b, se convirtieron 9-Amino-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (40 mg, 0,182 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (60 mg, 0,165 mmol) en -[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (32 mg, 37 %), se purificó por cromatografía ISCO. PF: 230-232 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,46 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,14 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,15-2,4 (br m, 5H), 1,84 (br m, 1H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 539,36 (M+H).

60

Ejemplo 125. 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

5 125a) Análogo al procedimiento del Ejemplo 101b, se convirtieron 9-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (47 mg, 0,200 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (66 mg, 0,185 mmol) en 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (43 mg, 42 %), se purificó por cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,86 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,47 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,15 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 2,15-2,47 (m, 5H), 1,82 (br m, 1H) 1,58 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 553,36 (M+H), P.F = 218-220 °C.

Ejemplo 126. 2-[5-Cloro-2-[6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

15 126a) Análogo a un procedimiento para los Ejemplos 107a y 103c, se convirtieron 6-Metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (230 mg, 0,970 mmol) y 1-Bromo-2-metoxi-etano (170 mg, 1,22 mmol) en 7-Amino-6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (INT-10) (140 mg, 55 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,22 (br pk, 1H), 3,82 (br s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,04 (br pk, 1H), 2,51 (br pk, 1H), 2,33 (br pk, 1H), 2,28 (br s, 2H), 1,93 (br pk, 1H), 1,71 (br pk, 1H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 265,03 (M+H).

20 126b) Análogo al procedimiento del Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (50 mg, 0,190 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (55 mg, 0,185 mmol) en el producto deseado 12X (26 mg, 27 %), se purificó por cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,09 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,21 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (br m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,05 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,32 (br m, 2H), 1,0-2,5 (en, ancho de m, 6H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 525,37 (M+H), P.F = 205-207 °C.

25 30 Ejemplo 127. 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

35 127a) Análogo al procedimiento del Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (50 mg, 0,190 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (65 mg, 0,183 mmol) en 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (33 mg, 31 %), se purificó por cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1 H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,54 (br m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (t, J = 3,8 Hz, 4H), 2,32 (s, 2H), 1,0-2,5 (en, ancho de m, 6H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 583,38 (M+H), P.F = 136-138 °C.

40 Ejemplo 128. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-[6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

45 128a) Análogo al procedimiento en el Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (50 mg, 0,190 mmol) y amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (55 mg, 0,184 mmol) en amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-[6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (44 mg, 46 %), se purificó por

50 Cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,62 (br s, 1H), 5,38 (br s, 1H), 4,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (br s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,50 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 2,32 (br s, 2H), 2,25 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,0-1,25 (en, ancho de m, 6H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 526,13 (M-H), P.F = 211-213 °C.

55 Ejemplo 129. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

60 129a) Análogo al procedimiento en el Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (140 mg, 0,598 mmol) y amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (200 mg, 0,664 mmol) [para la preparación véase el Ejemplo 177] en amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (125 mg, 42 %), se purificó por cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 4,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3 H), 2,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,40 (br s, 1H), 2,29 (br s, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,0-2,5 (en, ancho de m, 6H); LC/MS (ESI-pos) *m/z*

499,36 (M+H), P.F = 136-138 °C.

Ejemplo 130. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

5 130a) Se combinó 7-Metoxi-1-tetralona (5,0 g, 0,028 mol) con ácido polifosfórico (80 g, 0,7 mol;) en un matraz de 2
cuellos de 500ml para ajustarse con un agitador mecánico superior y paredes en flujo de nitrógeno. La azida de sodio
(2,2 g, 0,034 mol;) se añadió poco a poco durante 5 min y la reacción se calentó a 55 °C. Se continuó agitando
10 durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se produjo un precipitado blanco. La mezcla se filtró y se lavó con
agua y a continuación hexano y se secó en 60 h. Se obtuvo 8-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2 como un
sólido blanco (3,34 g, 62 %). PF: 103-104 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,45 (ancho s, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz,
1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 6,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,25-
2,18 (m, 2H); LC/MS: 192,07 (M+H).

15 130b) Se cargó 8-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (1,10 g, 0,00575 mol) en ajuste RBF con una barra
de agitación, septum y en atmósfera de N₂. Se cargó con N,N-Dimetilformamida (25 ml) y a continuación se produjo
hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60 %) (0,25 g), formación de gas (H₂). La mezcla se agitó
aproximadamente 5 minutos y a continuación se trató con yodoetano (0,63 ml, 0,0078 mol) y se agitó a temperatura
20 ambiente durante 1,3 h. La mezcla se enfrió con hielo/agua y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con agua,
a continuación con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un 1-Etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-
benzo[b]-azepin-2-ona como un aceite claro (1,19 g, 94 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,21 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J =
8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,7-3,5 (br pk's, 6H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC/MS
(ESI-pos) m/z 220,09 (M+H), P.F = aceite, LC/MS: 220,06 (M+H).

25 130c) Siguiendo el procedimiento general 107b-107c, se convirtió 1-Etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-
2-ona (1,10 g, 5,02 mmol) en 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un sólido céreo
amarillo (640 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,61 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (br s, 2H), 2,54 (br m, 2H), 2,24 (br
s, 2H), 2,10 (br m, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI-pos) m/z 235,06 (M+H). También utilizando los
30 procedimientos fue 1-Etil-6-metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (80 mg) que se obtuvo también %
puro). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,27 (sext, J = 6,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H),
3,42 (br s, 2H), 3,32 (sext, J = 6,9 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 6,3 Hz, 13,4 Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,23 (m, 3H), 1,82 (br m,
1H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI-pos) m/z 235,10 (M+H), P.F= 154-156 °C.

35 130d) Se combinaron 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (124,8 mg, 0,0005327 mol),
N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (180 mg, 0,00053 mol), 4 M de cloruro
de hidrógeno en 1,4-Dioxano (200 uL) y se calentaron en un tubo de Radley durante 4,5 horas a 110 °C. Se enfrió a
temperatura ambiente y a continuación se trató con resina de MP-carbonato sólido xs y se agitó durante 30 min. La
40 filtración, seguido de concentración proporcionó un sólido pegajoso que se puso en alto vacío durante la noche. La
mezcla se purificó por cromatografía ISCO (SiO₂ de 40 g, EA/hexano al 30 % a EA al 100 %) proporcionó N-
{(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-
ciclohexil}-metanosulfonamida como una espuma blanquecina que se secó a alto vacío y se rompió en un polvo
(112,41 mg, 39 %). PF: 120-128 °C, RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H),
7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,90 (s, 3H),
2,60 (ancho s, 2H), 2,11-2,00 (m, 8H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 5H), 1,00 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC/MS: 537,34
45 (M+H).

Ejemplo 131. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-
benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

50 131a) Se combinaron amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-
carboxílico (57 mg, 0,00019 mol), 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (45 mg, 0,00019
mol), 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (60 uL) y 2-metoxietanol (2,3 ml, 0,029 mol). Se calentó en un
tubo de Radley durante aproximadamente 4,5 h a 110 °C. Se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se trató
55 con resina de MP-carbonato sólido en exceso y se agitó durante 30 min. La filtración, seguido de concentración
proporcionó un sólido pegajoso que se puso en alto vacío durante la noche. La mezcla se trató con acetato de etilo y
se formó un sólido blanquecino tras someterse a ultrasonidos, a continuación se dejó reposar. El sólido se filtró y se
secó a alto vacío para dar amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (58,01 mg, 61 %). PF: 222-
223°C, RMN ¹H (dmsO, 400 MHz); 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76-7,75 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (s,
60 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (ancho s, 1H), 2,87 (s, 1 H), 2,73 (s, 1 H), 2,54-
2,50 (m, 4H), 2,12-2,10 (m, 4H), 1,42-1,40 (m, 1H) m 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC/MS: 497,35.

Ejemplo 132 y Ejemplo 133. Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico y amida del ácido
65 (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-

ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

132a) Una mezcla racémica de amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico y amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (también conocida como amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico) (10 mg, 0,00002 mol;) se separó utilizando columna de Daicel de ChiralPak ASH 4,6 x 250 mm y modificador de MeOH al 40 % con $\lambda = 220$ nm, horno a 50 °C, presión = 100 psi, flujo = 2,5 ml/min y 4 inyecciones apiladas. Pico A, se aisló el eluyente más rápido (2,02 mg) y el pico B del eluyente más lento (2,95 mg). Pico A (enantiómero de elución más rápido): RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,08 (s, 1 H), 2,95 (s, 1H), 2,29 (br s, 2 H), 1,24 (m, 8H), 1,13 (t, J = 7,0, 3H); Pico B (enantiómero de elución más lento): 2,95 mg aislados como una película: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 5,64 (br s, 1 H), 5,40 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,08 (s, 1 H), 2,95 (s, 1 H), 2,29 (br s, 2 H), 1,24 (m, 8H), 1,13 (t, J = 7,0, 3H).

Alternativamente, los dos enantiómeros se podrían preparar de la siguiente manera.

132b) Una mezcla racémica de amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (2 g) se separó utilizando columna de Daicel de ChiralPak ASH 4,6 x 250 mm y modificador de MeOH al 40 % con $\lambda = 220$ nm, horno a 50 °C, Presión = 100 psi, flujo = 2,5 ml/min y 10 inyecciones apiladas. Se aislaron el pico A, elución más rápida (900 mg) amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico y pico B de elución más lenta (940 mg) amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico. Los espectros de RMN equivalen a la mezcla racémica.

132c) 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (741 mg, 0,00316 mol), amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (790 mg, 0,0026 mol) en 2-metoxietanol (26 ml, 0,33 mol;) y a continuación se trató con 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (800 μ L) y se calentó a 110 °C, durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a ta y se trató con \approx 1.5 gramos de MP-carbonato para neutralizar el HCl. La mezcla se filtró y se concentró en el rotavapor para dar un sólido espumoso blanquecino/amarillento. La mezcla se purificó por cromatografía ISCO. Se limpió para dar un aceite rojizo. Este aceite se disolvió en EtOAc mínimo y se calentó. Se añadió hexano a la mezcla hasta que se puso turbio y el producto se cristalizó como un sólido canela. Se filtró y se secó. El material se concentró a partir de DCM/MeOH y se puso al vacío a 40 °C para eliminar CH₂Cl₂ residual. Se aisló amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico como un sólido canela (830.54 mg, 63 %); PF: 204-206°C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,29 (br s, 2 H), 1,24 (m, 8H), 1,13 (t, J = 7,0, 3H); LC/MS: 497,35 (M+H).

132d) Siguiendo el procedimiento del 117 c, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo [b]azepin-2-ona (34 mg, 0,00316 mol), amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo [2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (39 mg) en amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1N-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (27 mg, 42 %). PF: 212-213 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 5,64 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,29 (br s, 2 H), 1,24 (m, 8H), 1,13 (t, J = 7,0, 3H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 497,35 (M+H). Alternativamente la amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico se puede preparar según los siguientes procedimientos:

132e) En un RBF de 500 ml, ajustado con un bureta de adición y barra de agitación, en N₂, se cargó con cloruro de metileno (100 ml) y 2,5-norbornadieno (25 ml, 0,24 mol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/NaCl (ca. -5 °C). La bureta de adición se cargó con clorosulfonil isocianato (21,4 ml, 0,246 mol;) y cloruro de metileno y esta mezcla se añadió gota a gota gradualmente a la reacción en aproximadamente 1 hora. La mezcla se mantuvo a -5 °C durante aproximadamente 1 hora adicional con agitación, a continuación se calentó a temperatura ambiente por la eliminación del baño de hielo. Este calentamiento se produjo durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfrió con agua (60 ml) y se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró para dar un aceite amarillo pálido. El aceite amarillo pálido se disolvió en cloruro de metileno (100 ml, 2 mol;) y se añadió gota a gota a una solución de sulfito de sodio (24,5 g, 0,194 mol;) a -5 °C (baño de hielo/NaCl), cloruro de metileno (30 ml, 0,5 mol;), y agua (70 ml, 4 mol;) en un RBF de dos cuellos de 500 ml. Durante la adición, el pH de la mezcla se mantuvo entre 7 y 10 (controlar por papel de pH) mediante la adición de NaOH al 10 %. La adición duró aproximadamente 1 h. Después de la adición completa, el pH se ajustó a 8,5 y la solución blanca lechosa se agitó durante 1 hora a -5 °C. La mezcla se diluyó con aproximadamente 400 ml de cloruro de metileno y

- la mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla agitada se transfirió a una bureta de separación de 1L y se separaron las capas. La ac se extrajo 2X adicionalmente con diclorometano (200 ml cada vez) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron a través de un lecho de Celite y se concentraron para dar 3-Aza-triciclo [4.2.1.0(2,5)]non-7-en-4-ona un sólido blanco. (21,6 g) (rendimiento del 65 %); PF: 94-97 °C
- 132f) Se combinaron 3-Aza-triciclo[4.2.1.0(2,5)]non-7-en-4-ona (37,2 g, 0,275 mol) y tetrahidrofurano (300 ml, 3 mol;) en RBF, se enfriaron a 0 °C. Se añadieron di-terc-butildicarbonato (0,060 kg, 0,28 mol;) y 4-Dimetilaminopiridina (4,0 g, 0,033 mol;). Se agitó a 0 °C durante aproximadamente 5 min, a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se agitó durante la noche. Se eliminó THF. El sólido se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (300 ml), extracto acuoso con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar éster terc-butílico del ácido 4-Oxo-3-aza-triciclo [4.2.1.0 (2,5)] 7-non-eno-3-carboxílico como un sólido amarillento que se secó en alto vacío (59,25 g).
- 132g) Se combinaron éster terc-butílico del ácido 4-Oxo-3-aza-triciclo [4.2.1.0(2,5)]non-7-eno-3-carboxílico (60,94 g, 0,2590 mol;) y tetrahidrofurano (800 ml, 10 mol;) en un matraz Ehrlenmeyer de 2L. La adición de 1,00 M de hidróxido de litio en agua (780 ml) dio una ligera exotermia y el matraz se enfrió durante la adición de la solución de LiOH con un baño de agua helada. La mezcla se calentó a continuación a ta seguido de la adición y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió a 0 °C en un baño de hielo/agua. Se añadió HCl concentrado a pH 2. Se proporcionó un líquido blanco lechoso. El THF se eliminó principalmente por rotavapor para dar un sólido precipitado en el agua. Esta mezcla acuosa/sólido se diluyó con 700 ml de CH₂Cl₂ y se agitó durante dos horas durante las cuales el sólido se disolvió completamente en la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 400 ml de CH₂Cl₂ y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar ácido 3-terc-Butoxicarbonilamino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico como un sólido blanquecino, se puso en alto vacío a 40 °C para eliminar el exceso de diclorometano presente en la muestra sólida. (60,40 g, 92 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8 12,0 (absorción ancho, 1H) 6,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H); 3,96 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).
- 132h) Se combinaron ácido 3-terc-Butoxicarbonilamino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (67,2 g, 0,265 mol;) en acetato de etilo (1,0 l) y se trataron con (R)-α-Metilbencenometanamina (34,20 ml, 0,2653 mol) gota a gota. Se agitaron y se precipitó el sólido blanco de la solución. Se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla se filtró en Buchner y se secó al aire para dar un sólido blanco (59,16g). El sólido se diluyó con acetato de etilo, se calentó y se enfrió gradualmente y el sólido se aisló. Esto se repitió hasta que se obtuvo una rotación óptica constante para dar 14,5 gramos ácido (1S,2S,3R,4R)-3-terc-Butoxicarbonilamino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico de sal (R)-1-fenil-etilamina.
- 132i) Ácido (1S,2S,3R,4R)-3-terc-Butoxicarbonilamino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico de sal (R)-1-fenil-etilamina (10,0 g, 26,7 mmol) en acetato de etilo (200 ml, 2000 mmol;) y agua (100 ml, 6000 mmol;) se añadió 1 M de cloruro de hidrógeno en agua (50 ml) mediante una pipeta a pH 2. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo (EtOAc), el secado de orgánicos combinados (MgSO₄) proporcionó ácido (1S,2S,3R,4R)-3-terc-Butoxicarbonilamino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico como un sólido espumoso blanco 6,74 gramos. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 12,30 (pico ancho 1H)m 6,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,20 (ancho s, 2H), 3,97 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).
- 132j) Se añadieron ácido (1S,2S,3R,4R)-3-terc-Butoxicarbonilamino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (6,66 g, 26,3 mmol;), Di-terc-butilocarbonato (8,6 g, 39 mmol;) y piridina (3.8 ml, 47 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml, 500 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de amonio (5.8 g, 74 mmol;), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se enfrió añadiendo agua. La extracción (2X) con EtOAc, el lavado 2X con HCl 0,1 N, y una vez con salmuera, el secado (MgSO₄), la concentración, proporcionó éster terc-butílico del ácido ((1R,2R,3S,4S)-3-carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo) como un sólido blanco (6,47 gramos). 132k) Se combinaron éster terc-butílico del ácido ((1R,2R,3S,4S)-3-carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo) (38,41 g, 0,1522 mol), metileno cloruro (300 ml, 5 mol). Se trató con ácido trifluoroacético (120 ml, 1,6 mol;) a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 1 h. Después de 1 h, la mezcla se concentró hasta un aceite amarillo pálido (117 g) de producto crudo. Este material se trató con Et₂O (200 ml) para proporcionar un sólido blanco, que se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de Et₂O, a continuación se secó en dos días a alto vacío. Después del secado quedaron 39,02 g (96 %) de la etiqueta del sólido blanco de amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-Amino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico de sal del ácido trifluoro-acético.
- 1321f) Se combinaron amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-Amino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico de ácido trifluoro acético (36,25 g, 0,1362 mol) en agua (300 ml, 20 mol) y metanol (600 ml, 10 mol) con bicarbonato de sodio (30 g, 0.4 mo;). se añadió 2,4,5-tricloro-pirimidina (24,20 g, 0,1319 mol) gota a gota a temperatura ambiente y a continuación se dejó en agitación la reacción a TA durante la noche. Después de agitarse otras 16 h se añadieron 0,70 g adicionales de amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-Amino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico del ácido trifluoro-acético, así como 1 g de NaHCO₃ adicional. A continuación se dejó agitar de nuevo durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en 2,5 l de agua y se observó el precipitado del sólido. Se filtró y a continuación se lavó el sólido resultante con 5: 1 H₂O: MeOH (~ 300 ml). El sólido resultante se secó con aire para proporcionar

30,87 g (78 %) de un sólido blanco de amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico. La RMN fue equivalente al material racémico.

5 Ejemplo 134. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

134a) Se cargaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (100 mg, 0.4 mmol), y 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (104 mg, 0.444 mmol), 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (100 μ L), 2-metoxietanol (4.5 ml, 57 mmol;) en el tubo de Radley. Se calentó a 110 °C durante aproximadamente 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con un exceso de MP-carbonato y se agitó 30 min. La filtración seguida de concentración dio una película amarilla. El tratamiento con EtOAc y sonicación proporcionó un sólido blanquecino. Este material se eliminó en Celite y se purificó en una columna ISCO (SiO₂ de 40 g, gradiente de EtOAc-hexano al 50% a EtOAc al 100% a MeOH/EtOAc al 5%) dio 2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanco (42,06 mg, 20 %). PF: 232-233 °C. RMN ¹H (dmso, 400 MHz) δ 11,56 (s, 1H), 8,74 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (d J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H) 3,85-3,80 (ancho m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,80 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,12-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC/MS: 495,37 (M+H).

20 Ejemplo 135. 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

135a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (104 mg, 0.445 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilo)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (158 mg, 0.445 mmol) en 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (115 mg, 47 %), obtenido por trituración en EtOAc. RMN ¹H (DMSO) δ 9,25 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,6, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (br s, 7H), 3,24 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,25 (br m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (br m, 2H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 552,98 (M+H). P.F. = 212-214 °C.

30 Ejemplo 136. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

136a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, se convirtieron amida del ácido 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (104 mg, 0.445 mmol) y amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (134 mg, 0.445 mmol) en amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (50 mg, 23 %), obtenido por trituración en EtOAc. RMN ¹H (DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50-4,00 (br pk, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,95-2,20 (br m's, 5H), 1,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,00 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 499,36 (M+H). P.F. = 244-246 °C.

45 Ejemplo 137. 7-[5-Cloro-4-(5-Cloro-2-metoxi-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

137a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (104 mg, 0.445 mmol) y (5-Cloro-2-metoxi-fenil)-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-amina (136 mg, 0.445 mmol) [Preparadas utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d que utiliza 2,4,5- triclopirimidina y 5-Cloro-2-metoxi-fenilamina] se convirtieron en 7-[5-Cloro-4-(5-Cloro-2-metoxi-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (112 mg, 50 %), se purificó por cromatografía de ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,55-2,75 (br pk, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,00-2,20 (br pk, 4H), 1,14 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 502,54 (M+H). P.F. = 194-196 °C.

55 Ejemplo 138. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

138a) 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (104 mg, 0.445 mmol) y 22-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (véase el Ejemplo 31.1b para la preparación) (140 mg, 0.445 mmol) en 4,45 ml de 2-metoxietanol. Se añadieron 114 mg de ácido canforsulfónico (0.490 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 7 horas, seguido por la adición de MP-carbonato (280 mg, 0.892 mmol) a TA. El MP-carbonato se filtró tras 30 minutos y el material crudo resultante se trituró en EtOAc para dar 2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (80 mg, 35 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,95 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,65-2,65 (br pk, 6H), 1,10 (t, J = 6,7 Hz, 3H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 513,33 (M+H). P.F. = 254-256 °C.

Ejemplo 139. Amida del ácido de (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

5 139a) Análogo al procedimiento 103c, se convirtió 6-Metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (380 mg, 1,61 mmol) en el producto deseado 7-Amino-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (325 mg, 98 %). RMN ¹H (DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 6,51 (quart, J = 8,2 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,08 (m, 4H); LC/MS (ESI-pos) m/z 207,07 (M+H).

10 139b) Se combinaron y se calentaron amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (144 mg, 0.000481 mol), 7-Amino-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (110 mg, 0.00053 mol) 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (200 uL) y 2-Metoxietanol (5.3 ml), (0,067 mol); en un tubo de Radley durante aproximadamente 4,5 h a 110 °C. Se enfrió a temperatura ambiente y un sólido salió de la solución, se agitó durante la noche. La filtración fue seguida por un lavado con 2-metoxietanol para dar un polvo blanco. El polvo se trató con bicarbonato acuoso saturado, se sometió a ultrasonidos para romper los sólidos y se agitó durante 1 h. El sólido blanco se filtró y se secó durante la noche. Se aisló la amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico como un sólido blanco (188,82 mg, 84 %); PF: 252-253 °C. RMN ¹H (dmsO, 400 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (s, 1 H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,92 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 4,6 Hz, 1 H), 2,95 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,76-2,41 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 4H), 1,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); LC/MS: 469,24 (M+H).

Ejemplo 140.7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

25 140a) Se combinaron 7-Amino-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (110 mg, 0.00053 mol) Alcohol isopropílico, (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (170 mg, 0,00048 mol), 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (200 uL) y 2-Metoxietanol (5.3 ml, 0,067 mol;) en un tubo de Radley, se calentó a 110 °C durante aproximadamente 4.5 h. Se enfrió a temperatura ambiente y un sólido salió de la solución, se agitó durante la noche. La filtración fue seguida de un lavado con 2-metoxietanol para dar un polvo amarillo. El polvo se trató con bicarbonato acuoso saturado, se sometió a ultrasonidos para romper los sólidos y se agitó durante 1 h. El sólido amarillo se filtró y se secó durante la noche. Se aisló C como un sólido amarillo (131,16 mg, 52 %); PF: 248-249 °C; RMN ¹H (dmsO, 400 MHz) δ 9,60 (s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53-6,48 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 6H), 2,70-2,68 (m 2H), 2,14-2,10 (m, 2H); LC/MS: 525,36 (M+H).

Ejemplo 141.7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

40 141a) Se enfrió 5-Metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (2.35 g, 13,3 mmol) en DMF (130 ml) a 0 °C en un baño de hielo, y a la solución se añadió NaH (60 % en Aceite de silicona) (1,60 g, 40,0 mmol). Después de 10 minutos de agitación a 0 °C, se añadió yodometano (5.68 mg, 40,0 mmol) a la solución. Después de 10 minutos adicionales, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Al terminar, la reacción se enfrió con hielo y agua. La mezcla acuosa se extrajo 3 veces con dietiléter, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, y se concentraron hasta un aceite crudo amarillo. Se purificó por cromatografía ISCO para dar el producto deseado 5-Metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-5-metoxi-1-ona (2,05 g, 75 %), como un aceite claro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00, (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H); LC/MS (ESI-pos) m/z 205,08 (M+H).

50 141b) Siguiendo un procedimiento análogo al 130a-d, se convirtió 5-Metoxi-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona en 7-Amino-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (425 mg, 8 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,85 (br pk, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,73 (br s, 2H), 1,98 (br s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 6H); LC/MS (ESI-pos) m/z 263,18 (M+H).

55 141c) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (110 mg, 0,419 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (135 mg, 0,380 mmol) en 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (80 mg, 36 %), obtenido por trituración en EtOAc. RMN ¹H (DMSO) δ 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (t, J = 4,68 Hz, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,7-4,0 (br pk, 2H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,78 (br m, 2H), 2,01 (br m, 2H), 1,17 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (br s, 6H) ; LC/MS (ESI-pos) m/z 580,92 (M+H). P.F.= 181-183 °C.

65 Ejemplo 142. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

142a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (110 mg, 0,419 mmol) y amida del ácido (2-exo, 3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (114 mg, 0,381 mmol) en amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (132 mg, 66 %), se purificó por cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,33 (br s, 2H), 5,87 (br s, 1H), 5,69 (br s, 1H), 4,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (br m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,78 (br s, 2H), 2,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,01 (br s, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (br s, 6H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 525,37 (M-H). P.F.= 211-213 °C.

Ejemplo 143. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

143a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (110 mg, 0,419 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (129 mg, 0,380 mmol) en N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (116 mg, 54 %), se purificó mediante cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,90 (br m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,81 (s, 5H), 2,21 (br s, 2H), 2,03 (br s, 2H), 1,84 (br s, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,16 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (br s, 6H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 565,34 (M+H). P.F.= 123-126 °C

Ejemplo 144. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

144a) Siguiendo un procedimiento análogo al Ejemplo 101b, se convirtieron 7-Amino-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (110 mg, 0,419 mmol) y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (113 mg, 0,380 mmol) en -[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (26 mg, 13 %), se purificó por cromatografía ISCO, seguido de recristalización en una relación 1: 5 de DCM: EtOAc: hexanos. RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,10 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,24 (br s, 1H), 3,92 (br m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,04 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,79 (br s, 2H), 2,03 (br s, 2H), 1,16 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (br s, 6H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 523,35 (M+H). P.F.= 226-228 °C.

Ejemplo 145. 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

145a) Análogo al procedimiento en el Ejemplo 101b, 3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (99 mg, 0,450 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-fenil)-amina [Preparadas utilizando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d que utiliza 2,4,5-tricloropirimidina y 2-metoxi-fenilamina] (121 mg, 0,450 mmol) se convirtieron en 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina (150 mg, 74 %), se purificó por cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,55 (br m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,91 (br s, 4H), 2,73 (br s, 2H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 454,25 (M+H). P.F.= 126-128 °C.

Ejemplo 146. 5-Cloro-N*4*-(5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

146a) Análogo al procedimiento en el Ejemplo 101b, se convirtieron 3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (112 mg, 0,508 mmol) y (5-Cloro-2-metoxi-fenil)-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-amina (155 mg, 0,508 mmol) en 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina (148 mg, 60 %), se purificó por cromatografía ISCO. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,91 (br s, 4H), 2,74 (br s, 6H); LC/MS (ESI-pos) *m/z* 488,19 (M+H). P.F.= 164-165 °C.

Ejemplo 151. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,3-dietil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

151a) Se cargó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) en 100 ml RBF y se lavó con hexanos. Se cargaron 10 ml de DMF anhidro y 1-Etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (0,500 g, 2,28 mmol). Se agitó 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se cargó yodoetano (900 uL, 10 mmol) gota a gota con jeringa. Se dejó en agitación durante la noche. Se vertió la reacción en 75 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. Se secó el combinado orgánico en MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 1,3-dietil-8-metoxi-1,3,4,5-

tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona. El producto crudo se utilizó en la etapa siguiente.

5 151b) Se disolvió 1,3-Dietil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (564 mg, 2,28 mmol) en 1 ml de MeCN anhidro. La reacción se enfrió a 0 °C y se cargaron anhídrido trifluoroacético (3.00 ml, 21.2 mmol) y nitrato de potasio (230 mg, 2.28 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h y a continuación la reacción se basicó con 1-2 ml de solución de NaOH al 30% y se dejó agitar durante 1 h. Se vertió la reacción en 75 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml partes de cloruro de metileno. Se secó el orgánico combinado en sulfato de magnesio y se evaporó. El producto es un aceite de color amarillo-marrón (625 mg). El material crudo se cromatografió en una columna Isco de 40 g utilizando EtOAc-hexanos al 30-50 % como el eluyente para proporcionar 1,3-dietil-8-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona (205 mg, 31 %) como un sólido ceroso canela como una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,09-3,90 (m, 5H), 3,60-3,35 (m, 3H), 3,30-3,04 (m, 2H), 2,25 (p, J = 7 Hz, 1H), 1,86 (p, J = 7 Hz, 1H), 1,15-1,00 (m, 6H). LC/MS (ESI+): 293 (M+H).

15 151 c) Se cargó 1,3-Dietil-8-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (205 mg, 0,70 mmol) en 10 ml de EtOH en una botella Parr y a continuación también se cargaron 50 mg de Pd/C 10 %. La suspensión resultante se agitó en 40 psi de hidrógeno (g) durante 2 h. La suspensión resultante se filtró a través de celite y se evaporó para proporcionar 7-amino-1,3-dietil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-ona (170 mg, 93 %) que se utilizó crudo en la siguiente reacción. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,58 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,92-3,77 (m, 5H), 3,70-3,40 (br s, 1H), 3,58-3,38 (m, 3H), 3,09 (p, J = 7 Hz, 1H), 2,95 (p, J = 7 Hz, 1H), 2,20 (p, J = 7 Hz, 1H), 1,90 (p, J = 7 Hz, 1H), 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 263 (M+H).

25 151 d) Se cargaron 7-Amino-1,3-dietil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-ona (85 mg, 0,32 mmol), N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (120 mg, 0,36 mmol), y ácido 10-canforsulfónico (82,5 mg, 0,355 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml, 40 mmol) en un tubo de reacción de un microondas. La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 40 minutos. La solución resultante se vertió en una mezcla de 20 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado y 40 ml de agua y la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (4 x 10 ml partes). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo claro. El aceite se evaporó en celite y el celite se colocó en gel de sílice (columna Isco de 12 g) y se eluyó con EtOAc-hexanos al 0-70 % para obtener N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,3-dietil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida como un polvo beige. PF: 126-127 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,00-3,82 (m, 5H), 3,57 (p, J = 7 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,28-3,07 (m, 3H), 2,80 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,30-2,10 (m, 3H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,47-1,30 (m, 4H), 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 565 (M+H).

35 Ejemplo 152. 2-[5-Cloro-2-(1,3-dietil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

40 152a) Se preparó de la misma manera que el Ejemplo 151 a partir de 7-amino-1,3-dietil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-2-ona (85 mg, 0,32 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (100 mg, 0,36 mmol) para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(1,3-dietil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un polvo amarillo. PF: 157-158 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,01 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,28 (br s, 1H), 3,96-3,80 (m, 5H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,12-2,91 (m, 5H), 2,21 (p, J = 7 Hz, 1H), 1,90 (p, J = 7 Hz, 1H), 1,09 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 523 (M+H).

50 Ejemplo 153. 5-Cloro-N²*(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N⁴*-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina

55 153a) Se combinaron 2,4,5-Tricloropirimidina (500 mg, 2,7 mmol), amina de propargilo (149 mg, 2,7 mmol), y carbonato de potasio (373 mg, 2,7 mmol) en un vial de reacción de 30 ml con 5 ml de THF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-prop-2-inil-amina (488 mg, 90 %) como un aceite amarillo que se cristaliza al reposar. Este crudo se utilizó en la siguiente reacción.

60 153b) Se calentaron 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (50 mg, 0,263 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-prop-2-inil-amina (53 mg, 0,263 mmol) en 0,5 ml de metoxietanol a 110 °C en un tubo cerrado durante la noche. La solución resultante se vertió en una mezcla de 20 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada y 40 ml de agua y la solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (4 x 10 ml partes). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida hasta un aceite marrón. El aceite marrón se purificó mediante cromatografía en fase inversa en una columna 18-C (Higgins Analytical Clipseus) utilizando un gradiente de acetonitrilo al 5-90 %/TFA al 0,1 % en agua/TFA al 0,1 % para producir sal de TFA de 5-Cloro-N²*(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N⁴*-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina como un polvo blanco. PF: 201-202 °C; RMN ¹H (dmsol-d₆) δ 9,50 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,5 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,65 (br s, 2H), 3,25-2,85 (m, 8H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H);

LC/MS (ESI+): 356 (M+H de base libre).

Ejemplo 154. 2-[5-Cloro-2-(3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

154a) Se cargaron 3-etil-6-metoxi-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (321 mg, 1,28 mmol) y 200 mg de Pd/C al 10 % en 10 ml de EtOH en una botella Parr. Se hidrogenó en un agitador Parr a 20-30 psi de hidrógeno (g) durante la noche. Se filtró la reacción a través $\frac{1}{4}$ de tapón de Celite y se evaporó el etanol. El residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml partes). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se pretrató una columna catiónica Phenomenx Strata con dos partes de 10 a 20 ml de metanol. La capa de agua se filtró a través de un cartucho de ácido Phenomenex. El 3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina (100 mg, 40 %) se eluyó del cartucho con amoniaco en metanol. RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,66-2,50 (m, 6 H), 1,10 (t, J = 7,3, 3 H).

154b) Se cargaron 3-Etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina (50,01 mg, 0,2270 mmol), 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (67,4 mg, 0,227 mmol) y ácido 10-canforsulfónico (79,1 mg, 0,340 mmol) en 2 ml de IPA en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C en 40 minutos. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes de cloruro de metileno. Se secó el orgánico combinado en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón (102 mg). La reacción cruda se purificó en gel de sílice (12 g de columna Isco) utilizando un gradiente de metanol al 0-10 % en cloruro de metileno y a continuación en metanol isocrático al 20 % en cloruro de metileno para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma beige. RMN ^1H (CDCl_3) δ 11,10 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,12 (br s, 1H), 3,03 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,93 (br s, 1H), 2,60-2,41 (m, 6H), 1,00 (m, 3 H).

Ejemplo 155. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

155a) Se cargaron 3-Etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina (50,01 mg, 0,2270 mmol), N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (77,0 mg, 0,227 mmol) y ácido 10-canforsulfónico (79,1 mg, 0,340 mmol) en 2 ml de IPA en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes de cloruro de metileno. Se secó el orgánico combinado en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón (87 mg). La reacción cruda se purificó en gel de sílice (12 g de columna Isco) utilizando un gradiente de metanol al 0-20 % en cloruro de metileno y a continuación metanol isocrático al 20 % en cloruro de metileno para proporcionar N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como una espuma blanquecina. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,1 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,18 (br s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,10 (br s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,68-2,49 (m, 6 H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 4H), 1,07 (t, J = 7 Hz, 3 H).

Ejemplo 156. 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

156a) A una solución de 4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (300 mg, 1,47 mmol) (preparada utilizando el procedimiento detallado en *J. Med Chem*, 2005, 48, 3474-3477) en 5 ml de acetona se añadió carbonato de potasio (609 mg, 4,41 mmol) y a continuación yoduro de etilo (423 μl , 5,29 mmol). La solución se dejó en agitación durante la noche. La reacción se evaporó a presión reducida y se repartió entre agua y EtOAc. La capa de agua se extrajo con 2 x 10 ml partes de EtOAc y los orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El aceite marrón resultante se cromatógrafió en una columna Isco de 12 g utilizando un gradiente de metanol al 0-10 % en cloruro de metileno para proporcionar 10-etil-4-nitro-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*] dodeca-2,4,6-trieno (280 mg, 82 %) como un aceite marrón. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 5,5, 4,8 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 5,5, 4,8 Hz, 2H); 2,40-2,20 (m, 5H), 1,75 (d, J = 10,6 Hz), 0,85 (d, J = 10,6 Hz, 3H).

156b) Se trató 10-etil-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (280 mg, 1,20 mmol) en 10 ml de EtOH en una botella Parr con 50 mg de Pd/C al 10 % y se sometió a hidrógeno (g) a 40 psi durante 2 h. La suspensión se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 10-etil-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (239 mg, 98 %).

156c) Se combinaron 10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (75 mg, 0,37 mmol), 2-(2,5-Dicloro pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (120 mg, 0,41 mmol) y HCl 4 N en dioxano (275 μl , 0,41 mmol) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes cloruro de metileno. La orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón (87 mg). La

reacción cruda se purificó en una columna de alúmina básica Isco de 80 g utilizando metanol al 0-2 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (133 mg, 78 %) como un polvo beige. PF: 220 ° dec.; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,97 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,3, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,21 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,20 (br s, 1H), 3,12-2,95 (m, 5H), 2,87 (br, s), 2,45-2,20 (m, 6H), 1,69 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

Ejemplo 157. 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

157a) Se combinaron 10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (75 mg, 0,37 mmol), 22-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (136 mg, 0,41 mmol) y HCl 4 N en dioxano (275 µl, 0,41 mmol) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón. La reacción cruda se purificó en una columna de alúmina básica Isco de 80 g utilizando metanol al 0-2 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbencenosulfonamida (158,59 mg, 86 %) como un polvo blanquecino. PF: 143 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H); 8,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,95 (br s, 1H), 3,06 (d, J = 21,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,48-2,20 (m, 5H), 1,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 7 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 499 (M+H).

Ejemplo 158. 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

158a) A una solución de 10-isopropil-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (200 mg, 0,98 mmol) en 5 ml de acetona se añadió carbonato de potasio (406 mg, 2,94 mmol) y a continuación yoduro de isopropilo (117 µl, 1,17 mmol). La solución se dejó en agitación durante la noche. La reacción se evaporó a presión reducida y se repartió entre agua y EtOAc. La capa de agua se extrajo con partes de 2 x 10 ml de EtOAc y los orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El aceite marrón resultante se cromatografió en una columna Isco de 12 g utilizando un gradiente de metanol al 0-2 % en cloruro de metileno para proporcionar 10-isopropil-4-nitro-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (75,07 mg, 31 %) como un aceite marrón. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,63 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,55 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,75 (d, 10,6 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 5,7 Hz, 6H).

158b) Se trató 10-isopropil-4-nitro-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (75 mg, 0,30 mmol) en 10 ml de EtOH en una botella Parr con 50 mg de Pd/C al 10 % y se sometió a hidrógeno (g) a 40 psi durante 2 h. La suspensión se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 10-isopropil-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (239 mg, 98 %). LC / MS (ESI +): 217 (M + H).

158c) Se combinaron 10-isopropil-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (30 mg, 0,14 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (41 mg, 0,14 mmol) y HCl 4 N en dioxano (28 µl, 0,15 mmol) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes de cloruro de metileno. La orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón. La reacción cruda se purificó en una columna de alúmina básica Isco de 8 g utilizando metanol al 0-2 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (23,2 mg, 35 %) como una espuma naranja roja. RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,0 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 3,3, 6,8 Hz, 2H), 3,10-3,0 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,68 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); LC/MS (ESI+): 477 (M+H).

Ejemplo 159. 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

159a) Se combinaron 10-isopropil-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (30 mg, 0,14 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (45 mg, 0,14 mmol) y HCl 4 N en dioxano (28 µl, 0,15 mmol) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con partes de 25 ml de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón. La reacción cruda se purificó en una columna de alúmina básica Isco de 8 g utilizando metanol al 0-2 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbencenosulfonamida (14,85 mg, 20 %) como una espuma beige. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (s,

1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz), 6,93 (s, 1H), 4,52 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,08 (br s, 1H), (3,02 br s, 1H), 2,71 (m, 2 H), 2,63 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,67 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 0,87 (q, J = 1,8, 6,6 Hz, 6 H); LC/MS (ESI+): 513 (M+H).

5 Ejemplo 160. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(10-etil-10-azatriciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

10 160a) Se combinaron 10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (45 mg, 0,22 mmol), 3- (2,5-Dicloro pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (73 mg, 0,24 mmol) y HCl 4N en dioxano (60 µl, 0,24 mmol) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón. La reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice Isco de 12 g utilizando metanol al 0-20 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(10-etil-10-azatriciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (59,61 mg, 58 %) como un polvo blanco como una mezcla de diastereómeros. PF:163-164 °C; Mezcla de estereoisómeros sin separar RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,49 (s, 0,5H), 7,36 (d, J = 13,4 Hz, 0,5 H), 7,32 (s, 0,5 H), 7,21 (d, J = 7,7 HZ, 0,5 H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,9 Hz, 0,5 H), 6,36 (d, J = 7,6 Hz, 0,5 H), 6,29 (m, 2 H), 5,85 (br s, 0,5 H), 5,58 (br s, 0,5 H), 5,37 (br s, 0,5 H), 5,24 (br s), 4,38 (q, J = 13,8, 7,4 Hz, 1H), 3,5 q (13,4, 7,1 Hz, 1 H), 3,09 (br s, 3,09,2 H), 3,04 (s, 1H), 2,38 (s, 3 H), 2,47-2,30 (M, 7 H), 1,60-1,45 (m, 2H), 1,28- , 1,95 (m, 2 H), 0,98-0,83 (M, 3H), LC/MS (ESI+): 465 (M+H).

25 Ejemplo 161. 2-{5-Cloro-2-[10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

30 161a) A una solución de 10-(2-metoxi-etil)-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (100 mg, 0,49 mmol) en 5 ml de acetona se añadieron carbonato de cesio (479 mg, 1,47 mmol) y a continuación 2-bromometoxi etano, (117 µl, 1,17 mmol). La solución se dejó en agitación durante la noche. La reacción se evaporó a presión reducida y se repartió entre agua y EtOAc. La capa de agua se extrajo con 2 x 10 ml de partes de EtOAc y los orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 10-(2-metoxi-etil)-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (109 mg, 85 %) como un aceite amarillo. El producto crudo se utilizó en la siguiente reacción. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,19 (s, 5H), 2,91 (br s, 2H), 2,61-2,49 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 1,8 (d, J = 10,6 Hz, 1H); LC/MS (ESI+): 263(M+H).

35 161b) Se trató 10-(2-Metoxi-etil)-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (75 mg, 0,30 mmol) en 8 ml de EtOH y 2 ml de cloruro de metileno en una botella Parr con 50 mg de Pd/C al 10 % y se sometió a hidrógeno (g) a 40 psi durante 2 h. La suspensión se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 10-(2-metoxietil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (99 mg, 85 %). LC/MS (ESI +): 233 (M + H).

40 161c) Se combinaron 10-(2-Metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (45 mg, 0,19 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (58 mg, 0,19 mmol) y HCl 4 N en dioxano (53 µl, 0,21 mmol) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón. La reacción cruda se purificó en una columna en gel de sílice Isco de 12 g utilizando metanol al 0-15 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(10-(2-metoxii-etil)-10-azatriciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida (43,6 mg, 43 %) como una espuma amarilla. PF: 104,5-105,5 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,20 (br s, 1H), 3,33 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,11-2,98 (m, 6H), 2,86 (br s, 2H), 2,59-2,46 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 1,73 (d, J = 10,36, 1H); LC/MS (ESI+): 493 (M+H).

55 Ejemplo 162. 2-{5-Cloro-2-[10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbencenosulfonamida

60 162a) Se combinaron 10-(2-Metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (45 mg, 0,19 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (65 mg, 0,19 mmol) y HCl 4 N en dioxano (53 µl, 0,21 mmol) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 de partes ml de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón. La reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice Isco de 12 g utilizando metanol al 0-15 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(10-(2-metoxi-etil)-10-azatriciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbencenosulfonamida (52,57 mg, 43 %) como una espuma blanca. PF: 92-94 °C, RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 3,36 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,08 (br s, 1H), 3,02 (br s, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,64 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,57-2,45 (m, 4H), 2,27 (m, 1

H), 1,71 (d, J = 10,1 Hz, 1H).

Ejemplo 163. 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbencenosulfonamida

5 163a) En un vial de reacción de 30 ml se cargaron 4-nitro-10-aza-triciclo [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (195 mg, 0,955 mmol), trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol) en cloruro de metileno (10 ml, 200 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió a continuación cloruro de metanosulfonilo (81 uL, 1,0 mmol) gota a gota con una jeringa. La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se vertió en agua (20 ml) y solución de bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se lavó con otros 2 x 10 ml de partes de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar 10-metanosulfonil-4-nitro-10-azatriciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (170 mg, 63 %) como un aceite marrón que se utilizó el crudo en la siguiente reacción. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,41-3,28 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,92 (d, J = 11,1 Hz), LC/MS (ESI+): 283 (M+H).

163b) Se trató 10-metanosulfonil-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trieno (170 mg, 0,60 mmol) en 8 ml de EtOH y 2 ml de cloruro de metileno en una botella Parr con 50 mg de Pd/C al 10 % y se sometió a hidrógeno (g) a 40 psi durante 2 h. La suspensión se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (157 mg, 99 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,03, (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,67-3,54 (m, 3H), 3,36 (dd, J = 12,6, 6,8 Hz, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (d, J=10,9 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 253 (M+H).

163c) En un tubo de microondas se disolvieron 10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7), 3,5-trien-4-ilamina (50 mg, 0,2 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (64,5 mg, 0,194 mmol) en alcohol isopropílico (1 ml, 10 mmol). El tubo se calentó en el microondas a 130 °C durante 20 minutos. La solución de reacción se vertió en solución de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con cloruro de metileno (6 x 20 ml). La reacción se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se sometió en un rotavapor hasta un aceite claro. Tras la adición de acetato de etilo y hexanos se precipitó 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-azatriciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbencenosulfonamida como un sólido blanco 63,03 mg, 60 %). PF: 207 °C dec, RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H); 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H) 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,62 (br s, 1H), 3,67-3,53 - (m, 2H), 3,38-3,39 (m, 2H), 3,20 (br s, 1H), 3,14 (br s, 1H), 2,66 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,84 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 1,57 (s, 3H), LC/MS (ESI+): 549 (M+H).

Ejemplo 164. 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

164a) En un tubo de microondas se disolvieron 10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7), 3,5-trien-4-ilamina (50 mg, 0,2 mmol) y 2-(2,5-dicloropirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (58,0 mg, 0,194 mmol) en alcohol isopropílico (1 ml, 10 mmol). El tubo se calentó en el microondas a 130 °C durante 20 minutos. La solución de reacción se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloruro de metileno (6 x 20 ml). La reacción se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se sometió a rotavapor hasta un aceite claro. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (columna Isco de 12 g) y se eluyó con un gradiente de metanol al 0-15 % en cloruro de metileno para proporcionar -[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (31,0 mg, 31 %) como un polvo blanco. PF: 163,5-165,0 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,97 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,21-7,09 (m, 3H), 6,40 (br s, 1H), 3,40-3,28 (m, 3 H), 3,18 (br s, 1 H) 3,10 (br s, 1 H), 3,02 (dd, J = 5,05, 3H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,81 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,32-1,21 (m, 2H), 0,90-0,81 (m, 2H).

Ejemplo 165. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-azatriciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

165a) Se combinaron 10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamina (100 mg, 0,50 mmol), N-((1R,2R)-2-[(2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-ciclohexilmetano sulfonamida (163 mg, 0,50 mmol) y HCl 4 N en dioxano (130 µl, 0,50 mmol) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón. La reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice Isco de 40 g utilizando metanol al 0-10 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-azatriciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como una mezcla de diastereómeros (27,56 mg, 11 %) como una espuma marrón claro. PF: 113-118,5°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,15-8,05 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95-6,84 (m, 1H), 5,83-5,68 (m, 1H), 5,45 (d, J = 3 Hz, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 4H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,70-2,50 (m, 4H), 2,29 (br s, 1H), 2,18 (br s, 1H), 1,85-1,60 (m, 5H), 1,48 (br s, 5H), 1,00 (br s, 5H), 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H);

LC/MS (ESI+): 344 (M+H tras la pérdida de C₇H₁₄O₂NS).

Ejemplo 166. 3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-azepan-2-ona

5 166a) A una solución agitada de 2,4,5-tricloro-pirimidina (2,1 g, 0,0117 mol) en DMF (20 ml) se añadieron carbonato de potasio (3,2 g, 0,234 mol) y 3-amino-azepan-2-ona (1,5 g, 0,0117 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, a continuación se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta un sólido canela. El sólido se trituró con agua y se recogió por filtración para dar el producto (2,75 g, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 1H), 8,15 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,58 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,45 (q, 1H, J = 12 Hz), 1,25 (q, 1H, J = 12 Hz); MS (m/e) 274 (M + 1).

15 166b) Se combinaron 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (75 mg 0,20 mmol), 3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-azepan-2-ona (57 mg, 0,30 mmol) y 81 µl de HCl 4 N en dioxanos en 1 ml de IPA en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 40 minutos en el microondas. La reacción se vertió en agua (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (90 ml) y se extrajo 3 veces con 25 ml de partes de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a un aceite marrón. La reacción cruda se purificó en una columna de gel de sílice Isco de 12 g utilizando metanol 0-20 % en cloruro de metileno como eluyente para proporcionar 3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-azepan-2-ona (22,33 mg, 19 %). PF: 232-234 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,69 (q, J = 9,9, 5,56 Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,72-2,52 (m, 6H), 2,25 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 1,95-1,65 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 429 (M+H).

25 Ejemplo 171. 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

30 171 a) A una solución agitada de ácido 2-fluoro-6-nitro-benzoico (2,15 g, 0,0116 mol) en THF (25 ml)/metanol (10 ml) en nitrógeno se añadió diazometano (5,8 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HPLC indicó la conversión completa al producto. El disolvente de reacción se eliminó al vacío para proporcionar un sólido amarillo canela de éster metílico del ácido 2-fluoro-6-nitro-benzoico (2,2 g, rendimiento 96 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,88 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

35 171 b) A una solución agitada de éster metílico del ácido 2-fluoro-6-nitro-benzoico (0,35 g, 0,00176 mol) en DMF (8 ml) en nitrógeno se añadieron éster terc-butílico del ácido (2-amino-etil)-carbámico (0,28 g, 0,00176mol) y carbonato de potasio (0,49 g, 0,0035 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente de reacción se eliminó y el aceite resultante se volvió a disolver en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice (columna de 20 g) utilizando acetato de etilo-hexano al 10-50 % para dar éster metílico del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-6-nitro-benzoico (0,59 g, rendimiento del 98 %).), RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,11 (m, 2 H), 7,00 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (m/e) 340 (M + 1).

45 171 c) A una solución de éster metílico del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilaminoetilamino)-6-nitro-benzoico (0,26 g, 0,00077 mol) en agua THF (3: 1, 20 ml) en nitrógeno se añadió hidróxido de litio (0,14 g, 0,00326 mol) como un sólido en una parte. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con HCl acuoso al 10 %, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite amarillo que se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano al 15-50 % para dar el producto como un aceite amarillo pálido del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-aminoetilamino)-6-nitro-benzoico (0,24 g, 96 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,8 (s, 1H), 7,57 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,73 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); MS (m/e) 326 (M + 1), 171 d) A una solución agitada de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-6-nitro-benzoico (0,22 g, 0,00068 mol) en THF a 0 °C se añadió HCl 4 N en dioxano (0,68 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 2-(2-amino-etilamino)-6-nitro-benzoico (0,12, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 11,6 (s, 1H), 7,57 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,0 (ancho s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,07 (m, 2H); MS (m/e) 226 (M + 1).

60 171 e) A una solución agitada de ácido 2-(2-amino-etilamino)-6-nitro-benzoico (0,35 g, 0,0013 mol en DMF (10 ml) se añadieron HOBt (0,22 g, 0,0016 mol), BOP (0,71 g, 0,0016 mol) y N-metilmorfolina (0,18 ml, 0,0016 mol) a 0 °C en nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua, HCl acuoso al 10 %, agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por purificación ISCO utilizando metanol-cloruro de metileno al 5-15 % para dar 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e]

[1,4]diazepin-5-ona deseada (0,22 g, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 9,9 (s, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,92 (ancho s, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,73 (m, 2H); MS (m/e) 208 (M + 1).

5 171f) A una solución de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (0,2 g, 0,0011 moles) en metanol (8 ml) en una botella Parr se añadió paladio en carbono al 10 % y la mezcla se sometió a hidrógeno a 50 psi durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con DMF y metanol. El filtrado se concentró al vacío para dar 6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y continuó sin purificación. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,75-6,88 (m, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 6Hz), 2,46 (t, 2H, J = 6 Hz); MS (m/e) 178 (M + 1).

15 171g) A una solución agitada de 6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (0,27 g, 0,0015 mol) en cloruro de metileno (8 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (0,21 ml, 0,0015 mol) seguido de piridina (0,12 ml, 0,0015 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso sat. y agua. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 6-amino-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ona (0,19 g, rendimiento del 46 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (t, 1H, J = 6 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 8Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,91 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H); MS (m/e) 274 (M + 1), 171 h). En un vial de microondas se colocaron 6-amino-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (25 mg, 0,092 mmol) y 2-(2,5-dicloropirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (27 mg, 0,082 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) con HCl 4 M en dioxano (~ 2 gotas). La mezcla se sometió a microondas a 120 °C durante 10 minutos. Los materiales de partida residuales estaban presentes de modo que la mezcla de reacción se volvió a someter a las mismas condiciones de microondas. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con cloruro de metileno frío y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar el producto como un sólido blanquecino 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenceno-sulfonamida (6 mg, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,95-8,86 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 7,88-7,25 (m, 4H), 6,71 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,52 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 2,5 (m, 2H); MS (m/e) 474 (M + 1).

30 Ejemplo 172. 2-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

35 172a) A una solución agitada de α,α'-dibromo-o-xileno (1 g, 0,0038 mol) en diclorometano (10 ml) se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (0,84 g, 0,023 mol) y bicarbonato de sodio ac al 5 % (43 ml). A esta mezcla se añadió gradualmente dietil 1,3-acetondicarboxilato (1 g, 0,0049 mol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 24 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), se lavó con agua (1 x 40) y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite verde amarillo. El aceite se disolvió en una solución de hidróxido potásico acuoso al 8 % (20 ml) y etanol (30 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. HCl (IN) se añadió a la mezcla y se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite de color verde claro, 5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepten-7-ona. El aceite se purificó utilizando cromatografía ISCO en gel de sílice utilizando hexano-acetato de etilo al 5-15 % para dar un aceite verde pálido que se cristalizó al dejarlo en reposo. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,22 (s, 4H), 2,91 (m, 4 H), 2,61 (m, 4H).

45 172b) Se enfrió un matraz que contiene ácido nítrico al 90 % a -35 °C utilizando un baño de hielo seco de acetonitrilo. Se añadió 5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepten-7-ona (0,5 g, 0,003 mol) en partes durante 30 minutos. La mezcla se calentó ligeramente a -20 °C durante 1,5 h hasta que se disolvió todo el material. La mezcla se vertió en hielo y agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó al vacío durante la noche para dar un sólido canela (0,58, 78 %), 2-nitro-5,6,8,9-tetrahydrobenzociclohepten-7-ona. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,03 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

55 172C) A una solución agitada de 2-nitro-5,6,8,9-tetrahydrobenzociclohepten-7-ona (0,5 g, 0,002 mol) en THF (125 ml) se añadió cloruro de estaño en HCl conc. HCl (4 ml) durante 5 minutos. Durante este tiempo la mezcla de reacción se puso muy caliente pero no a reflujo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. HPLC no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar todos los volátiles y el residuo se disolvieron en agua y se hizo básico con hidróxido sódico 6N. La suspensión se filtró a través de celite y se lavó bien con cloroformo. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-amino-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepten-7-ona (0,32 g, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 6,87 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,46 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,83 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,44 (m, 4H).

65 172d) En un vial de microondas se colocaron 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (50 mg, 0,0002 mol) y 2-amino-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepten-7-ona (38 mg, 0,00022 mol) en alcohol isopropílico (5 ml, 0,06 mol) con HCl 4 M (~ 3 gotas). La mezcla se sometió a microondas a 130 °C durante 10 minutos. Los materiales de partida residuales estaban presentes de modo que la mezcla de reacción se volvió a someter a las mismas

condiciones de microondas. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con cloruro de metileno frío y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar 38 mg (50 %) de un sólido blanquecino 2-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. PF: 262-269 °C; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J = 5,3Hz), 8,69 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 8,24 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,58), 7,59 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,58), 7,17 (t, 1H, J = 8 Hz), 2,77-2,85 (m, 8H), 2,5 (d, 3H); MS (m/e) 436 (M + 1).

Ejemplo 173. Clorhidrato de amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

En un vial de microondas se colocaron 2-amino-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona (34 mg, 0,00019 mol) y amida del ácido (2-exo, 3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (40 mg, 0,0001 mol) en alcohol isopropílico (4 ml, 0,06 mol) junto con 3-4 gotas de HCl 4 M en dioxano-agua. La mezcla se sometió a microondas a 130 °C durante 10 minutos. Los materiales de partida residuales estaban presentes de modo que la mezcla de reacción se volvió a someter a las mismas condiciones (130 °C durante 10 min.). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con cloruro de metileno frío y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar 58 mg de clorhidrato de amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico como un sólido blanquecino. PF: 258-262 °C; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (ancho s, 1H), 9,0 (ancho s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,6), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,38 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,04 (t, 1H, J = 9 Hz), 2,92 (s, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,45-2,53 (m, 6H), 2,03 (d, 1H, J = 8,84), 1,42 (d, 1H, J = 9Hz); MS (m/e) 438 (M + 1).

Ejemplo 174. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

En un vial de microondas se colocaron N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil) metanosulfonamida (50 mg, 0,0001 mol) y 2-amino-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona (34 mg, 0,00019 mol) en alcohol isopropílico (5 ml, 0,06 mol) junto con 3-4 gotas de HCl 4 M en dioxano-agua. La mezcla se sometió a microondas a 130 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se volvió a someter a las mismas condiciones para la conversión completa de los materiales de partida. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con cloruro de metileno frío y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como un sólido blanquecino (43 mg, 60 %). PF: 146-153 °C; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) α 9,34 (ancho s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,99 (ancho s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,84 (dd, 4H, J = 7 Hz), 2,54 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,70 (d, 2H, J = 11 Hz), 1,19-1,38 (m, 4H); MS (m/e) 478 (M + 1).

Ejemplo 175. 2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona

En un vial de microondas se añadieron (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenil)-amina (60 mg, 0,0002 mol) y 2-amino-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona (38 mg, 0,00022 mol) en alcohol isopropílico (5 ml, 0,06 mol) con 3-4 gotas de HCl 4 M en dioxano-agua. La mezcla se sometió a microondas a 130 °C durante 10 minutos. Los materiales de partida residuales estaban presentes de modo que la mezcla de reacción se volvió a someter a las mismas condiciones. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con cloruro de metileno frío y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche para dar 50 mg de 2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona como un sólido blanquecino. PF: 212-215 °C; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 9, 17 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 9Hz), 3,77 (s, 7H), 3,15 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,47 (m, 4H); MS (m/e) 494 (M + 1).

Ejemplo 176. Amida del ácido Cis-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

176a) A una solución agitada de la amida del ácido cis-2-amino-ciclopentanocarboxílico (1 g, 0,008 mol) en metanol (20 ml, 0,5 mol) y agua (10 ml, 0,6 mol) a 0 °C en un baño de hielo se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (1,7 g, 0,0094 mol), seguido de bicarbonato de sodio (1 g, 0,02 mol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se lavó con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar amida del ácido cis-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentanocarboxílico como un sólido blanco (1,8 g, rendimiento del 80 %). No se necesita purificación adicional. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,56 (ancho s, 1 H), 5,44 (ancho s, 1 H), 4,66 (p, 1 H, J = 7,5 Hz), 2,97 (q, 1 H, J = 7,5 Hz), 2,05-

2,15 (m, 3H), 1,83-1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 1H).

5 176b) En un vial de microondas se añadieron amida del ácido cis-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentano-carboxílico (80 mg, 0,0003 mol) y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (61 mg, 0,00032 mol) en 2-metoxietanol (4 ml, 0,06 mol). A esta mezcla de reacción se añadieron HCl-dioxano 4 N (0,04 g, 0,0003 mol) y los contenidos sometidos a microondas a 120 °C durante 10 min. HPLC indicó que no quedaba material de partida. Un sólido se había precipitado de la mezcla de reacción y se recogió por filtración. El sólido blanco se secó al vacío a 50 °C durante la noche para dar amida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico (30 mg, 20 %). PF: 237-242 °C; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J =), 7,46 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,62 (m, 5H), 3,18 (m, 2H), 2,87-2,98 (m, 4H), 1,59-1,75 (m, 5H), 1,59 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, J = 7,3 Hz); MS (m/e) 429 (M + 1).

15 Ejemplo 177. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

20 177a) En un matraz de fondo redondo se colocaron amida del ácido (2-exo, 3-exo)-3-amino-biciclo[2.2.1] heptano-2-carboxílico (2 g, 0,01 mol) y 2,4,5-tricloropirimidina (2,8 g, 0,016 mol) en metanol (40 ml, 1 mol) y agua (20 ml, 1 mol). El bicarbonato de sodio (2 g, 0,02 mol) se añadió a la mezcla de reacción y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el metanol y a continuación se extrajo varias veces con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío hasta un sólido blanco. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, 1H, J= 8 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,05 (d, 1H, J = 4 Hz), 2,63 (d, 1 H, J = 8 Hz), 2,30 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,87 (d, 1H, J = 10 Hz), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,18 (d, 1H, J = 10 Hz).

30 177b) En un vial de microondas se colocaron amida del ácido 3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (90,0 mg, 0,000299 mol) y 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (60 mg, 0,0003 mol) en alcohol isopropílico (6 ml, 0,08 mol). Se añadieron varias gotas de HCl 4M a la mezcla de reacción y los contenidos se sometieron a condiciones de microondas (120 °C, 20 min). El tiempo de reacción total fue de 150 min a 120 °C. Un sólido se había precipitado de la mezcla de reacción durante la noche y se recogió por filtración para dar clorhidrato de amida del ácido (2R,3S)-3-(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (ancho s, 1H), 10,15 (ancho s, 1H), 9,19 (ancho s, 1H), 8,15 (s, 1 H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 8,6, 18,7 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,07 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 3,74 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 4H), 1,87 (d, 9,8 Hz), 1,55 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,18 (d, 1H, J = 9,8 Hz); MS (m/e) 485 (M + 1).

40 177c) El filtrado se diluyó con cloruro de metileno y se trató con bicarbonato de sodio acuoso al 10 %. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío hasta un sólido de color verdoso. El sólido se trituró con cloruro de metileno y el sólido se recogió por filtración para dar amida del ácido (2R,3S)-3-(5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 8,3 Hz), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,13 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,23 (s, 3H), 2,76 (ancho s, 4H), 2,62 (m, 7H), 2,33 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,92 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 1,55 (m, 2H), 1,27 (p, 2H, J = 9,8 Hz), 1,14 (d, 1H, J = 9,8 Hz); MS (m/e) 485 (M + 1).

50 Ejemplo 178. 2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

55 178a) A una solución agitada de 2-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobencociclohepten-7-ona (500 mg, 0,002 mol) en 1,2-dicloroetano (20 ml, 0,2 mol) se añadieron morfolina (0,23 ml, 0,0027 mol) y ácido acético (0,15 ml, 0,0027 mol). Se añadió a continuación triacetoxiborohidruro de sodio (670 mg, 0,0032 mol) a la mezcla de reacción y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se enfrió con cloruro de amonio acuoso (5 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo marrón. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice de columna de (40 g) utilizando gradiente de acetato de etilo-hexano al 10-30 %. Las principales fracciones correspondientes al producto según se confirmó por LCMS se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido marrón, 4-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)- morfolina (450 mg, 70 %).RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,62 (m, 4H), 3,37 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,4 (m, 2H); MS (m/e) 276 (M + 1).

65 178b) En un reactor de presión Parr se añadió 4-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il) morfolina (200 mg, 0,0007 mol) en metanol (6 ml, 0,1 mol). La reacción se colocó en 40 psi durante 10 h. HPLC indicó que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. Celite se lavó adicionalmente con metanol y DMF. El filtrado se concentró al vacío hasta un sólido de color marrón-canela que se confirmó como

producto tanto por RMN ¹H como LCMS. El material continuó sin purificación adicional para dar 7-Morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,49 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,70 (ancho s, 4H), 3,52 (ancho s, 1H), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,56 (ancho s, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,59 (ancho s, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

5 178c) En un vial de microondas se colocaron 7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (66 mg, 0,00027 mol) y 2-(2,5-dicloro pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (70 mg, 0,0002 mol) en alcohol isopropílico (4 ml, 0,05 mol). A esta mezcla se añadieron HCl-dioxano 4 N (0,03 g, 0,0002 mol) y los contenidos se sometieron a microondas a 120 °C durante 10 min. HPLC mostró los materiales restantes de modo que la mezcla de reacción se sometió a un tiempo de reacción adicional de 10 min utilizando las mismas condiciones. Un sólido se había precipitado de la solución y se recogió por filtración. El sólido se volvió a suspender en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso sat. seguido por agua. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma amarillado pálido (46 mg, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,15 (t, 1H, J = 7,6), 7,01 (d, 1H, J = 8,3), 3,55 (s, 4H), 2,81 (d, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,47 (s, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,32 (m, 3H); MS (m/e) 507 (M + 1).

20 Ejemplo 179. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

25 En un vial de microondas se colocaron N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (1.0E2 mg, 0,00029 mol) y 7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (0,080 g, 0,00032 mol) en alcohol isopropílico (4,0 g, 0,066 mol). A esta mezcla se añadieron HCl-dioxano 4 N (0,03 g, 0,0003 mol) y los contenidos sometidos a microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla se volvió a someter a las mismas condiciones durante 15 min adicionales para la conversión completa de los materiales de partida. Un sólido se había precipitado de la solución y se volvió a disolver en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso sat. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío hasta una espuma canela. El sólido se secó a 50 °C en un horno de vacío durante la noche para dar N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida aislado como una mezcla de diastereómeros como una espuma beige (72 mg, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,34), 7,18 (dd, 1H, J = 5,05, 8,6 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,84 (m, 1H), 3,55 (ancho s, 4H), 3,37 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,43-2,78 (m, 9 H), 1,96-2,09 (m, 4H), 1,70 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 1,18-1,36 (m, 6H); MS (m/e) 549 (M+1).

35 Ejemplo 180. 2-[5-Cloro-2-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

40 180a) A una solución agitada de 2-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona (400 mg, 0,002 mol) en cloruro de metileno (7 ml, 0,1 mol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,5 ml, 0,004 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. HPLC indicó que no había material de partida presente de modo que la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó en sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se formaron cristales tras el secado. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano 5-10 % para dar 7,7-difluoro-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno como un sólido canela pálido (380 mg, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 2,92 (m, 4H), 2,12 (m, 4H).

50 180b) A una botella Parr se añadió 7,7-difluoro-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno (300 mg, 0,0013 mol) en metanol (10 ml) seguido de paladio en carbono al 10 % (30 mg). La reacción se colocó en 30 psi de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol (20 ml) y DMF (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 7,7-difluoro-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno como un aceite marrón (225 mg, rendimiento del 88 %). RMN ¹H(400MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,28 (s, 1H) 3,04 (m, 4H), 1,67 (ancho s, 2H), 1,18 (m, 4H); MS (m/e) 198 (M + 1).

55 180c) En un vial de microondas se colocaron 7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (79 mg, 0,00040 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin 4-ilamino)-N-metil-benzamida (100 mg, 0,0003 mol) en alcohol isopropílico (4 ml, 0,05 mol). Se añadió HCl-dioxano 4N (0,04 g, 0,0003 mol) a la mezcla de reacción y los contenidos se sometieron a microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se volvió a someter a las mismas condiciones de microondas durante 10 min adicionales. Un sólido se había precipitado de la mezcla de reacción, se recogió por filtración y a continuación se volvió a disolver en cloruro de metileno (6 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso sat. (1 x 5 ml) y agua (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-[5-Cloro-2-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido marrón (38 mg, 29 %). PF: 160-168 °C; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 7,6), 8,26 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, 1H, J = 7,6), 7,45 (d, 1H, J = 7,8), 7,2 (t, 1H, J = 7,3), 2,85 (d, 3H, J = 4 Hz), 2,69-2,77 (m, 4H), 2,06

(m, 4H); MS (m/e) 458 (M + 1).

Ejemplo 181. N-((1R,2R)-2-[S-Cloro-2-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

En un vial de microondas se colocaron 7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (79 mg, 0,00040 mol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (100 mg, 0,0003 mol) en alcohol isopropílico (4 ml, 0,05 mol;) con HCl-dioxano 4N (0,04 g, 0,0003 mol;). La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 10 min. HPLC y LCMS indicaron material de partida residual restante. La mezcla de reacción se volvió a someter a microondas durante 10 min adicionales. Un sólido canela se había precipitado de la solución y se recogió por filtración. El sólido se volvió a disolver en cloruro de metileno (5 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio sat. (1 x 5 ml) y agua (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida como un sólido marrón (75 mg, 40 %). PF: 118-128 °C; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,84 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 1,99-2,09 (m, 6H), 1,71 (m, 2H), 1,18-1,39 (m, 5H); MS (m/e) 500 (M + 1).

Ejemplo 182. 5-Cloro-N*2*-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

En un vial de microondas se añadieron 7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (55 mg, 0,00028 mol) y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (80 mg, 0,0002 mol) en alcohol isopropílico (4 ml, 0,05 mol). A esta mezcla de reacción se añadió HCl-dioxano 4 N (0,03 g, 0,0002 mol). La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se volvió a someter a condiciones de microondas (120 °C durante 10 minutos). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep utilizando el sistema Gilson y un gradiente de acetonitrilo-agua al 30-50 %. Los picos correspondientes al producto se combinaron, se extrajeron con cloruro de metileno y se lavaron con bicarbonato y se secaron para dar 5-Cloro-N*2*-(7,7-difluoro-6,1,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina como un sólido canela (34 mg, rendimiento del 30 %). PF: 180-184 °C; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,66 (ancho s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,98 (d, 1H, 8 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,78 (s, 7H), 3,18 (dd, 4H, J = 5, 9 Hz), 2,65 (dd, 2H, J = 5, 10 Hz), 1,97 (m, 4H); MS (m/e) 516 (M + 1).

Ejemplo 183. 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

Una muestra racémica (1,8 mg) del compuesto anterior se separó en los enantiómeros individuales mediante cromatografía de fluidos supercríticos en una columna chiralcel OJ-H (250 x 4,6 mm, 5 μm) con metanol al 40%. Primer pico de elución (0,58 mg, pureza >98 %) MS (m/e) 515 (M + 1). Segundo pico de elución (0,51 mg, pureza > 98 %) MS (m/e) 515 (M + 1). Consulte racemato por RMN ¹H.

Ejemplo 191. 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

191) Se combinaron 2,6-dicloro-5-metilpirimidina (245 mg, 1,5 mmol), 2-amino-N-metilbenzamida (225 mg, 1,5 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (290 mg, 2,25 mmol) en 3 ml de alcohol isopropílico y se sometieron a irradiación por microondas (CEM) a 180 °C durante 60 minutos. Se formó un precipitado al enfriarse que se aisló por filtración y se lavó con 1 ml de alcohol isopropílico frío. Al secarse, se obtuvo un sólido blanquecino 158 mg (38 %) - 2-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida. MS: 277,10 (M+H); RMN ¹H (d₆-dmsO): δ 11,72 (s, 1H), δ 8,83 (br s, 1H), δ 8,64 (d, J = 9 Hz, 1H), δ 8,18 (s, 1H), δ 7,80 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,58 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 2,81 (d, J = 6 Hz, 3H), δ 2,08 (s, 3H).

191b) Se combinaron 2-(2-cloro-5-metil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (32 mg, 0,12 mmol) y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (24 mg, 0,13 mmol) con 1 gota de una solución de ácido clorhídrico 4N en dioxano y 2 ml de isopropanol y se sometió a irradiación por microondas (CEP) a 170 °C durante 150 minutos. La mezcla de reacción se concentró y los orgánicos se repartieron entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml cada uno). El extracto de diclorometano se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró para proporcionar un material que se purificó en gel de sílice (elución de gradiente de metanol: diclorometano) para proporcionar 20 mg (39 %) de una espuma blanca -2-[2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. MS: 431,20 (M + H); RMN ¹H (d₆-dmsO): δ 11,20 (s, 1H), δ 8,99 (s, 1H), δ 8,86 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 8,74 (d, J = 4 Hz, 1H), δ 7,97 (s, 1H), δ 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,49 (s, 1H), δ 7,45 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,08 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 2,82 (d, J = 6 Hz, 3H), δ 2,80 (m, 2H), δ 2,70-2,40 (m, 8H), δ 2,10 (s, 3H), δ 1,01 (t, J = 8 Hz, 3H).

Ejemplo 192. 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-bromo-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

192a) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191a, se hizo reaccionar 2,6-dicloro-5-bromopirimidina con 2-amino-N-metilbenzamida y N,N-diisopropiletilamina en alcohol isopropílico (microondas -120 °C, 10 minutos) para proporcionar 2-(2-cloro-5-bromo-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida como un sólido amarillo con un rendimiento del 76 %. MS: 342,96 (M+H); RMN ¹H (d6-dmsó): δ 11,96 (s, 1H), δ 8,85 (br s, 1H), δ 8,57 (s, 1H), δ 8,47 (d, J = 9 Hz, 1H), δ 7,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 8 7,57 (t, J = 8 Hz, 1H), 8 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 2,78 (d, J = 5 Hz, 3H).

192b) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191 b, el producto del Ejemplo 2a se hizo reaccionar con 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, ácido clorhídrico 4N en dioxano y metoxietanol (sin microondas, 110 °C, 24 horas), para proporcionar 2-[2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-bromo-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido amarillo con un rendimiento del 47 %. PF: 203-4 °C; MS: 494,75 (M+H); RMN ¹H (d6-dmsó): δ 11,32 (s, 1H), δ 9,33 (s, 1H), δ 8,73 (d, J = 5 Hz, 1H), δ 8,66 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 8,27 (s, 1H), δ 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 8 7,45 (m, 2H), 8 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,15 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 2,82 (d, J = 4 Hz, 3H), 8 2,77 (m, 2H), δ 2,64-2,40 (m, 8H), δ 1,13 (br t, 3H).

Ejemplo 193. 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

193a) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191a, se hizo reaccionar 2,6-dicloro-5-nitropirimidina con 2-amino-N-metilbenzamida y N,N-diisopropiletilamina en éter etílico (sin microondas -20 °C, 3 horas) para proporcionar 2-(2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida como un sólido amarillo con un rendimiento del 49 %. PF: 201-3 °C (dec); MS: 308,09 (M+H); RMN ¹H (d6-dmsó): δ 12,43 (s, 1H), δ 9,20 (s, 1H), δ 8,75 (br s, 1H), δ 8,19 (d, J = 9 Hz, 1H), δ 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,58 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,33 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 2,78 (d, J = 5 Hz, 3H).

193b) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191 b, el producto del Ejemplo 193a se hizo reaccionar con 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, ácido clorhídrico 4N en dioxano y alcohol isopropílico (microondas: 60 °C, 10 minutos y a continuación 80 °C, 10 minutos) para proporcionar 2-[2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido amarillo con un rendimiento del 48 %. PF: 222-25 °C; MS: 462,13 (M+H); RMN ¹H (d6-dmsó): δ 12,07 (s, 1H), 8 10,46 (br s, 1H), δ 9,12 (s, 1H), 8 8,64 (br s, 1H), δ 8,15 (br s, 1H), δ 7,70 (br d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,56-7,25 (m, 4H), δ 7,06 (br s, 1H), 8 3,20 (m, 2H), δ 3,10-2,56 (m, 11 H), δ 1,20 (m, 3H).

Ejemplo 194. 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

194a) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191 a, se hizo reaccionar 2,6-dicloro-5-cianopirimidina con 2-amino-N-metilbenzamida y N,N-diisopropiletilamina en alcohol isopropílico (sin microondas -20 °C, 10 minutos) para proporcionar 2-(2-cloro-5-ciano-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida como un sólido amarillo. PF: 228-32 °C (dec); MS: 288,26 (M+H); RMN ¹H (cloroformo-d): δ 12,49 (s, 1H), 8 8,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 8 8,50 (s, 1H), δ 7,57 (m, 2H), δ 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 6,31 (br s, 1H), δ 3,08 (d, J = 5 Hz, 3H).

194b) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191 b, el producto del Ejemplo 194a se hizo reaccionar con 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, ácido clorhídrico 4N en dioxano y n-butanol (sin microondas: 80 °C, 24 horas) para proporcionar 2-[2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido amarillo con un rendimiento del 40 %. ; MS: 442,23 (M+H); RMN ¹H (cloroformo-d): δ 11,63 (s, 1H), 8 8,60 (d, J = 8 Hz, 1 H), δ 8,36 (s, 1H), δ 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,43 (br t, J = 7 Hz, 1H), δ 7,37 (s, 1H), δ 7,26 (m, 2H), δ 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 6,30 (br d, J = 4 Hz, 1H), δ 3,05 (d, J = 4 Hz, 3H), δ 2,98 (m, 4H), δ 2,78-2,61 (m, 6H), δ 1,17 (t, J = 8 Hz, 3H).

Ejemplo 195. 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

195a) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191a, se hizo reaccionar 2,6-dicloro-5-trifluorometilpirimidina con 2-amino-N-metilbenzamida y N,N-diisopropiletilamina en alcohol isopropílico (sin microondas -20 °C, 2 días) para proporcionar 2-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida como un sólido blanco con un rendimiento del 8 %. PF: (209 °C); MS: 331,05 (M+H); RMN ¹H (cloroformo-d): δ 11,63 (br s, 1H), δ 8,59 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 8,47 (s, 1H), δ 7,59 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,52 (d, J = 8 Hz, 1 H), δ 7,19 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 6,20 (br s, 1H), δ 3,04 (d, J = 5 Hz, 3H).

195b) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191b, el producto del Ejemplo 195a se hizo reaccionar con 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, ácido canforsulfónico (1,1 equivalente), y alcohol isopropílico (microondas: 120 °C, 25 minutos) para proporcionar 2-[2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-

ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanco con un rendimiento del 67 %. PF: 226 °C; MS: 484,99 (M+H); RMN ¹H (cloroformo-d): δ 10,84 (s, 1H), δ 8,47 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 8,36 (s, 1H), δ 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,41 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,34 (s, 1H), δ 7,29-7,21 (m, 2H), δ 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 6,21 (br d, J = 4 Hz, 1H), δ 3,02 (d, J = 5 Hz, 3H), δ 2,97-2,82 (m, 4H), δ 2,73-2,56 (m, 6H), δ 1,13 (t, J = 7 Hz, 3H).

5

Ejemplo 196. 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10 196a) De una manera similar como se describe en el Ejemplo 191a, se hizo reaccionar 2,6-dicloro-5-fluoropirimidina con 2-amino-N-metilbenzamida y N,N-diisopropiletamina en alcohol isopropílico (sin microondas -20 °C, 24 horas) para proporcionar 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida como un sólido blanco con un rendimiento del 33 %. PF: 225 °C (dec); MS: 281,23 (M+H); RMN ¹H (cloroformo-d): δ 11,78 (br s, 1H), δ 8,80 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 8,11 (s, 1H), δ 7,60 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,15 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 6,31 (br s, 1H), δ 3,06 (dd, J = 2,5 Hz, 3H).

15

Ejemplo 197. 2-[5-Bromo-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

20 197a) Se combinaron 2-(2-cloro-5-bromo-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (52 mg, 0,15 mmol) y 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (29 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de n-butanol. Se añadió una gota de una solución de ácido clorhídrico 4N en dioxano y la mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas. La mezcla se concentró y se trituró con éter. El sólido restante se repartió entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml cada uno). La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó en sílice (elución en gradiente de metanol: diclorometano) para proporcionar 36 mg (48 %) de 2-[5-bromo-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanquecino. PF: 238-40 °C; MS: 496,61 (M+H); RMN ¹H (cloroformo-d): δ 10,95 (s, 1H), δ 8,58 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 8,22(s, 1H), δ 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,44 (m, 3H), δ 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 7,01 (s, 1H), δ 6,25 (br s, 1H), δ 3,35 (s, 3H), δ 3,06 (s, 3H), δ 2,67 (m, 2H), δ 2,33 (t, J = 7 Hz, 2H), δ 2,16 (m, 2H).

25

30

Ejemplo 198. 2-[5-Bromo-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

35 198a) Se combinaron 2-(2-cloro-5-bromo-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (52 mg, 0,15 mmol) y 8-metoxi-3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (48 mg, 0,19 mmol) en 5 ml de n-butanol. Se añadieron dos gotas de una solución de ácido clorhídrico 4N en dioxano y la mezcla se sometió a reflujo durante ocho horas. La mezcla se concentró y los orgánicos se repartieron entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml cada uno). La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró para proporcionar un aceite que se purificó en sílice (elución en gradiente de metanol: diclorometano) para proporcionar 2-{5-bromo-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida como una espuma canela (25 %). PF: 171-5 °C; MS: 556,78 (M+H); RMN ¹H (cloroformo-d): δ 10,81 (s, 1H), δ 8,60 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 8,21 (s, 1H), δ 8,08 (s, 1H), δ 7,53-7,41 (m, 3H), δ 6,92 (t, J = 8 Hz, 1H), δ 6,66 (s, 1H), δ 6,24 (br s, 1H), δ 3,78 (s, 3H), δ 3,57 (t, J = 5 Hz, 35), δ 3,39 (s, 3H), δ 3,06 (dd, J = 2,4 Hz, 2H), δ 2,91 (m, 2H), δ 2,82-2,67 (m, 8H).

40

45

Ejemplo 199. 5-cloro-N*2*,N*4*bis-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-piridina-2,4-diamina

50 199a) Se mezclaron 2,5,6-tricloropirimidina (200 mg, 0,15 mmol) y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (209 mg, 1,10 mmol) con N,N-diisopropiletamina (211 mg, 1,63 mmol) en 8 ml de alcohol isopropílico y se calentó a 80 °C durante 24 horas. La reacción se concentró y los orgánicos se repartieron entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró. La cromatografía en sílice (elución en gradiente de metanol: diclorometano al 1 % a 20 %) proporcionó 273 mg (74 %) de (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-amina como espuma canela. MS: 338,55 (M + H).

55

60 199b) Se combinaron (pirimidin-4-il-2,5-dicloro-6)-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-amina (50 mg, 0,15 mmol) y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (29 mg, 0,15 mmol) con ácido canforsulfónico (74 mg, 0,32 mmol) en 5 ml de alcohol isopropílico y se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 80 minutos. Se añadieron 35 mg de ácido canforsulfónico y se continuó la irradiación por microondas durante una hora adicional. La mezcla se concentró y los orgánicos se repartieron entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), y se concentró. El sólido obtenido se trituró con éter. El éter se separó y se concentró y el sólido obtenido se purificó por cromatografía en fase inversa (acetonitrilo: agua al 0 % a 30 % en C8) para proporcionar 55 mg (76 %) de 5-cloro-N*2*,N*4*bis-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-piridina-2,4-diamina como un sólido blanco. PF: 132-4°C; MS: 493,41 (M+2H); RMN ¹H(cloroformo-d): δ 8,04 (s, 1H), δ 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,28 (m, 2H), δ 7,09 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 7,02 (m,

65

2H), δ 6,90 (br s, 1H), δ 3,00-2,85 (m, 8H), δ 2,76-2,54 (m, 12H), δ 1,17 (m, 6H).

Ejemplo 200. Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico

5 200a) Se combinaron 2,5,6-tricloropirimidina (368 mg, 2,0 mmol), metilamida del ácido cis-2-amino-ciclohexanocarboxílico (308 mg, 2,0 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmol) en 10 ml de alcohol isopropílico y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se concentró y los orgánicos se repartieron entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml cada uno). La capa orgánica se separó y se secó (sulfato de sodio) para proporcionar un sólido que se purificó en gel de sílice (elución en gradiente de metanol: diclorometano al 1 % a 3 %) para proporcionar 502 mg (83 %) de metilamida del ácido cis-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexanocarboxílico como una espuma blanca. PF: 108 °C.

15 200b) Se combinaron metilamida del ácido cis-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexanocarboxílico (45 mg, 0,15 mmol) y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (30 mg, 0,16 mmol) con ácido canforsulfónico (60 mg, 0,25 mmol) en 3 ml de alcohol isopropílico y se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 2 horas. Se añadió bicarbonato de sodio sólido (una pizca) y la mezcla se almacenó en un congelador durante la noche. La mezcla se concentró posteriormente y los orgánicos se repartieron entre diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml cada uno). La capa orgánica se separó y se secó (sulfato de sodio) para proporcionar un sólido que se purificó en sílice funcionalizado de amina (gradiente en elución de acetato de etilo: hexano al 10 % a 100 %) para proporcionar 32 mg (47 %) de un sólido blanco. PF: 143 °C; MS: 458,59 (M+H); RMN ¹H (cloroformo-d): 8 7,90 (s, 1H), δ 7,35-7,24 (m, 2H), δ 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), δ 6,82 (s, 1H), δ 6,51 (d, J = 7 Hz, 1H), δ 5,64 (br s, 1H), δ 4,34 (m, 1H), δ 2,97-2,54 (m, 6H), δ 2,79 (d, J = 4 Hz, 3H), 8 2,36-0,78 (m, 13H), δ 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H).

25 Ejemplo 211. 3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-propionamida 211a) éster terc-butílico del ácido (2-metilcarbamoil-etil)-carbámico.

30 Se disolvió N-Boc- β -alanina (500 mg, 2,64 mmol) en THF (35 ml) y la solución se trató con metilamina 2 M en THF (1,32 ml, 2,64 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (504 mg, 2,64 mmol) y 4-hidroxibenzotriazol (401 mg, 2,64 mmol). La reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La solución a continuación se vertió en bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y los orgánicos se extrajeron con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato sódico, se filtraron y se redujeron al vacío para proporcionar éster terc-butílico del ácido (2-metilcarbamoil-etil)-carbámico. El material crudo se utilizó sin purificación adicional.

35 211b) Se disolvió éster terc-butílico del ácido (2-metilcarbamoil-etil) (534 mg, 2,64 mmol) en diclorometano (10 ml) y la solución se trató con ácido trifluoroacético (3 ml). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se concentraron a continuación para proporcionar 3-Amino-N-metil-propionamida como una sal de TFA crudo. El material crudo (270 mg) se utilizó sin purificación adicional.

40 211c) Se disolvieron 3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-propionamida, 3-Amino-N-metil-propionamida (270 mg, 2,64 mmol) en DMF (20 ml) y la solución se trató con carbonato de potasio (1,09 g, 7,92 mmol). La reacción se agitó a continuación durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado (50 ml). Los extractos orgánicos combinados (3 x 25 ml) se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0 %-acetato de etilo/hexanos al 100 %) proporcionó 100 mg de 3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-propionamida. LC/MS (ESI) = 249,14 (M + H).

50 211 d) Una solución de 3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-propionamida (35 mg, 0,14 mmol) en isopropanol (3 ml) se trató con 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (27 mg, 0,14 mmol) y HCl 4N/dioxano (0,035 ml, 0,14 mmol). La reacción se irradió a 130 °C durante un total de 20 minutos. Se formó un precipitado blanco en la mezcla de reacción, que se recogió mediante la filtración al vacío y se trituró con acetonitrilo (5 ml) para proporcionar 3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-propionamida (13,5 mg) como la sal de HCl. LC/MS (ESI) = 403,02 (M + H). Pf= 206,1 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 10,51 (m, 1H), 10,05 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 3,62 (m, 7H), 3,29 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 1,27 (m, 3H).

60 Ejemplo 212. 4-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-butiramida

65 212a) 4-[5-cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil butiramida se hizo de una manera análoga al Ejemplo 1 sustituyendo N-Boc- β -alanina con ácido N-Boc- γ -butírico. LC/MS (ESI) = 417,36 (M+H). Pf= 135,0 °C, RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,21 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,65 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 213. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

213a) Se disolvió una solución de 2-fluoro-6-nitrobenzoico (10,3 g, 56 mmol) en THF/MeOH (100 ml/40 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió a continuación gota a gota trimetilsilildiazometano 2M en éter (33,4 ml, 67 mmol). La reacción se dejó en agitación durante la noche mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. A continuación se cargó con hidrógeno (a través de un globo) a presión atmosférica. A continuación, la solución se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se redujo al vacío para proporcionar 130 mg de 6-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un aceite marrón claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, 1H, J = 7,32), 7,61 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

213b) Se disolvieron 6-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona, éster metílico del ácido 2-fluoro-6-nitrobenzoico (2,4 g, 12,1 mmol) en n-butanol (100 ml) y la solución se trató con N,N-dimetiletildiamina (1,06 ml, 12,1 mmol) y carbonato de sodio (1,28 g, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 80 °C durante 48 horas. La solución se vertió en NH₄Cl saturada (100 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron. La purificación mediante columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano al 0 % - acetato de etilo/hexano al 100 %) proporcionó 300 mg de 6-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un aceite amarillo.

213c) 6-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Una solución de 6-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (300 mg, 1,28 mmol) en metanol (10 ml) se añadió al matraz de fondo redondo que contiene paladio/carbono al 10 % (250 mg) en nitrógeno. La reacción se evacuó al vacío y a continuación se cargó con hidrógeno (a través de un globo) a presión atmosférica. A continuación, la solución se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se redujo al vacío para proporcionar 130 mg de 6-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un aceite marrón claro. La mezcla cruda se utilizó sin purificación adicional.

213d) 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. Una solución de 6-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (53 mg, 0,26 mmol) en isopropanol (3 ml) se trató con 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (76 mg, 0,26 mmol) y HCl/dioxano 4N (0,065 ml, 0,26 mmol). La reacción se irradió a 130 °C durante un total de 20 minutos. Se formó un precipitado blanco en la mezcla de reacción, que se recogió mediante filtración al vacío y se trituró con acetonitrilo (5 ml) para proporcionar 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (52,5 mg) como la sal de HCl. (m+H) = 466,30, P.F.= 203,9 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,25 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,89 (m, 3H), 7,79 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 3,41 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 214. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

214a) Análogo al Ejemplo 213, el Ejemplo 214 se preparó utilizando N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida. LC/MS (ESI) = 508,35 (M+H). Pf= 160,2 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 2,11 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 3,80 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,99 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,19 (m, 4H).

Ejemplo 215. N-{2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida

215a) Se preparó análogo al Ejemplo 213 utilizando N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil] metanosulfonamida, N-{2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida purificado por HPLC prep y se aisló como una espuma. LC/MS (ESI) = 502,24 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Ejemplo 216. 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

216a) Éster terc-butílico del ácido [2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-carbámico. THF (3 ml) se añadió a acetato de paladio (35 mg, 0,12 mmol) y trifetilfosfina (126 mg, 0,48 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en nitrógeno durante 5 minutos y se añadió 2-yodo-1-metil-1H-imidazol (500 mg, 2,4 mmol). Después de agitar durante 5 minutos adicionales, se añadió una solución de ácido 2-Boc-amino-fenil borónico (1,14 g, 4,01 mmol) en etanol (5 ml) mediante una jeringa. A continuación, la solución se trató con carbonato de sodio saturado (5 ml) y se calentó a reflujo. Después de agitar durante la noche a reflujo, la reacción se enfrió y se vertió en salmuera (25 ml). Los orgánicos se extrajeron con éter y los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron. A continuación, el compuesto se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida (acetato

de etilo/hexanos al 0 %-acetato de etilo/hexanos al 60 %) para proporcionar 380 mg de éster terc-butílico del ácido [2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-carbámico.

5 216b) 2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamina. Se disolvió éster terc-butílico del ácido [2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-carbámico (380 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (5 ml) y la solución se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla cruda resultante se utilizó sin purificación adicional, rendimiento crudo: 270 mg, rendimiento teórico 240 mg.

10 216c) (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-amina. Una solución de 2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamina cruda (220 mg, 1,27 mmol) en DMF (8 ml) se trató con 2,4,5-tricloropirimidina (233 mg, 1,27 mmol) y carbonato de potasio (526 mg, 3,81 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 80 °C y se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó DMF al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y se vertió en NH₄Cl saturado (20 ml). Los orgánicos se extrajeron a continuación con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron. A continuación, el producto se aisló y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexano al 0 %-hexano acetato de etilo al 75 %) para proporcionar 140 mg de (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-amina como un sólido blanco.

20 216d) Una solución de (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-amina (47 mg, 0,15 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) se trató con 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (28 mg, 0,15 mmol) y HCl/dioxano 4N (0,074 ml, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se dejó en agitación durante aproximadamente 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se redujo al vacío y el producto se purificó y se aisló por HPLC prep proporcionando 44,5 mg de 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina como la sal de TFA. El producto se aisló como una espuma, LC/MS (ESI) = 474,42 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,81 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,72 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, J = 7,07 Hz).

30 Ejemplo 217. 2-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona

35 217a) Ejemplo 217 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 216 reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con 2-Amino-5,6,8, 9-tetrahidro benzociclohepten-7-ona para dar 2-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona. LC/MS (ESI) = 459,37 (M + H). Pf= 149,2 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,62 (m, 4H).

40 Ejemplo 218. 5-Cloro-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina

45 218a) El Ejemplo 218 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 216 reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con 7-Morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina para dar 5-Cloro-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI) = 530,43 (M + H). Pf= 117,6 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 7,84), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,31 (m, 2H).

50 Ejemplo 219. 5-Cloro-N*2*-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

55 219a) El Ejemplo 219 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 216 reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con 7,7-difluoro-6,7,8,9 tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina. Se aisló 5-Cloro-N*2*-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina como una espuma. LC/MS (ESI) = 481,96 (M + H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,09 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,74 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,61 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,96 (m, 4H).

60 Ejemplo 220. 7-{5-Cloro-4-[2-(1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

65 El Ejemplo 220 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 216 reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazol con 1-etoximetil-2-yodo-1H-imidazol y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona. El grupo protector etoxi-metil se descompuso térmicamente para proporcionar el imidazol sin proteger. Se aisló 7- {5-Cloro-4-[2-(1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como una espuma. LC/MS (ESI) = 474,22 (M + H). RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 8,01 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,57 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,32 (m, 1H),

7,21 (m, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 2,32 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 221. 5-Cloro-N⁴*-[2-(1H-imidazol-2-il)-fenilo]-N²*-[3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

5 221a) El Ejemplo 221 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 216 reemplazando 2-indo-1-metil-1H-imidazol con 1-etoximetil-2-yodo-1H-imidazol y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina. El grupo protector etoxi-metil se descompuso térmicamente para proporcionar el imidazol sin protección. Se aisló 5-Cloro-N⁴*-[2-(1H-imidazol-2-il)-fenilo]-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina como una espuma. LC/MS (ESI) = 489,96 (M + H). RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,20 (d, 2H, J = 8,08 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,77 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,91 (m, 2H).

15 Ejemplo 222. 5-Cloro-N⁴*-[2-(1-etoximetil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

20 222a) El Ejemplo 222 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 216 reemplazando 2-indo-1-metil-1H-imidazol con 1-Etoximetil-2-yodo-1H-imidazol y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina. Una pequeña cantidad de imidazol protegido se aisló por HPLC prep. Se aisló 5-Cloro-N⁴*-[2-(1-etoximetil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina como una espuma. LC/MS (ESI) = 548,00 (M + H). RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 8,02 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,76 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J = 7,07 Hz).

25 Ejemplo 223. 7-[5-Cloro-4-(2-piridin-2-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

30 223a) El Ejemplo 223 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 216 reemplazando 2-indo-1-metil-1H-bromopiridina con 2-imidazol y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona. Se aisló 7-[5-Cloro-4-(2-piridin-2-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como una espuma. LC/MS (ESI) = 486,96. (M + H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 12,96 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,05 (d, 2H, J = 4,91 Hz), 8,92 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 7,99 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,45 Hz), 7,49 (m, 3H), 7,24 (t, 1H, J = 7,39 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 2,12 (t, 2H, J = 7,17 Hz), 1,98 (t, 2H, J = 6,96 Hz), 1,29 (s, 6H).

35 Ejemplo 224. 5-Cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴*-(2-piridin-2-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

40 224a) El Ejemplo 224 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 216 reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazol con 2-bromopiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina. Se aisló 5-Cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴*-(2-piridin-2-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina como una espuma. (m+H) = 503,02. RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 8,97 (d, 2H, J = 4,94 Hz), 8,76 (m, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 8,13 Hz), 3,79 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (m, 4H).

45 Ejemplo 225. N-(2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo)-metanosulfonamida.

50 225a) Se disolvió α,α'-Dibromoxileno (5,05 g, 19,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (160 ml) y la solución se trató con ftalimida de potasio (10,7 g, 57,6 mmol). A continuación, la reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación durante la noche. A continuación, la reacción se vertió en agua y el precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar 4,6 g de Diftalimidoil-o-xileno como un polvo blanco esponjoso. 225b) Una solución de nitrato de potasio (1,41 g, 13,9 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (50 ml) se enfrió a 0 °C y Diftalimidoil-o-xileno (4,6 g, 11,6 mmol) se añadió en partes. La reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La solución se vertió con cuidado a continuación en agua helada (100 ml) y el precipitado que se formó se recogió mediante filtración al vacío para proporcionar 5,1 g de 2-nitro-diftalimidoil-o-xileno como un sólido blanco. 2-nitro-diftalimidoil-o-xileno se utilizó sin purificación adicional.

60 225c) Se suspendió 2-nitro-diftalimidoil-o-xileno (5,1 g, 11,6 mmol) en etanol (100 ml) y la solución se trató con hidrato de hidrazina (2,88 ml, 57,6 mmol). A continuación, la reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron a continuación a partir de la reacción y el filtrado se redujo al vacío. A continuación, el residuo resultante se trituró con cloroformo durante 1 hora. Los sólidos se eliminaron de nuevo mediante filtración al vacío y el filtrado se redujo al vacío para proporcionar 1,80 g de 2-aminometil-4-nitrobenzilamina como un aceite marrón. El material crudo se utilizó en la síntesis posterior sin purificación adicional.

65

225d) Se disolvió 2-aminometil-4-nitrobencilamina (3,10 g, 17,1 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) y una solución de N,N-carbonildiimidazol (2,78 g, 17,1 mmol) en THF (40 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución se vertió a continuación en agua (150 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron para proporcionar 7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo(e)(1,3)diazepin-3-ona como un sólido marrón crudo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM al 0 %- MeOH/DCM al 10 %) proporcionó 2,5 gramos de 7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo(e)(1,3)diazepin-3-ona como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) = 208,42 (M+H).

225e) El compuesto 7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo(e)(1,3)diazepin-3-ona (2,00 g, 9,65 mmol) se disolvió en metanol (60 ml) y la solución se añadió con cuidado a un recipiente agitador Parr que contiene paladio/carbono al 10 % (200 mg) en nitrógeno. A continuación, la reacción se agitó a 50 psi de hidrógeno hasta que cesó la absorción de hidrógeno (~ 3 horas). El catalizador se eliminó a continuación mediante la filtración a través de un lecho de Celite. La torta del filtro se enjuagó con metanol (3 x 50 ml) y el filtrado se redujo al vacío para proporcionar 1,20 g de 7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-(2,4)-benzodiazepin-3-ona como un sólido blanco. LC/MS (ESI) = 178,32 (M+H). R_f: (MeOH/DCM al 10 %) = 0,31.

225f) Una solución de 7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-(2,4)-benzodiazepin-3-ona (75,0 mg, 0,42 mmol) en isopropanol (3 ml) se trató con N-[2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida (140,2 mg, 0,42 mmol) y HCl/Dioxano 4N (0,106 ml, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se irradió a 130 °C durante un total de 60 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se redujo al vacío y el producto se purificó y se aisló por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM al 0 %-MeOH/DCM al 15 %) para proporcionar 1,98 mg de N-[2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo]-metanosulfonamida como la sal de HCl. El compuesto se aisló como una espuma, LC/MS (ESI) = 480,35 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 7,68 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,62 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo 226. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

226a) El Ejemplo 226 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 225 reemplazando N-[2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida con N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida. Se aisló N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como una espuma, LC/MS (ESI) = 480,35 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 227. 2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

227a) El ejemplo 227 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 225 reemplazando N-[2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida con 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida. Se aisló 2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma, LC/MS (ESI) = 438,31 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 8,74 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,40 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,33 (m, 1H).

Ejemplo 228. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

228a) El Ejemplo 228 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 225 reemplazando N-[2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida con amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico. Se aisló la amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico como una espuma. LC/MS (ESI) = 440,31 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,33 (m, 2H), 4,31 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,62 (d, 1H, J = 8,85 Hz), 2,22 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 2,02 (m, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,87 (m, 2H).

Ejemplo 229. 2-[5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida.

229a) Una solución de éster metílico del ácido 2-fluoro-6-nitrobenzoico (500 mg, 2,51 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con 1,2-diaminopropano (0,186 ml, 2,51 mmol) y diisopropiletilamina (0,874 ml, 2,51 mmol). La reacción se irradió a 140 °C durante 20 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0 %-acetato de etilo/hexanos al 100 %) para proporcionar 370 mg de 3-Metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 2-Metil-6-nitro-1,2,3,4-

tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (mezcla de regioisómeros) como un aceite amarillo.

229b) 1-Acetil-3-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 1-Acetil-2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Una solución de 3-Metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 2-Metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (350 mg, 1,58 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y la solución se trató con diisopropiletilamina (0,330 ml, 1,89 mmol) y anhídrido trifluoroacético (332 mg, 1,58 mmol). Las reacciones se dejaron en agitación durante la noche a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. A continuación, la mezcla se vertió en NH₄Cl saturado (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron. El producto crudo se aisló a continuación y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos al 0 %-hexanos acetato de etilo al 75 %) para proporcionar 370 mg de 1-Acetil-3-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 1-Acetil-2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un aceite amarillo.

229c) 1-Acetil-6-amino-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 1-Acetil-6-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. 1-Acetil-3-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 1-Acetil-2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (370 mg, 1,17 mmol) se disolvieron en etanol (10 ml) y la solución se trató con níquel de Raney (suspensión al 50 % en agua) (2 ml) e hidrato de hidrazina (0,584 ml, 11,7 mmol). A continuación, la reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó filtrando la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y lavando el lecho con metanol (3 x 25 ml). El filtrado se secó en Na₂SO₄, se filtró y se redujo para proporcionar 140 mg de 1-acetil-6-amino-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 1-Acetil-6-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un aceite claro. La mezcla cruda se utilizó sin purificación adicional.

229d) Se disolvieron 1-Acetil-6-amino-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona y 1-Acetil-6-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (47,0 mg, 0,162 mmol) en 2-metoxietanol (2 ml) y la solución se trató con HCl/dioxano 4N (0,02 ml, 0,2 mmol) y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (24,0 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se dejó en agitación hasta que la HPLC mostró el consumo de los materiales de partida (~ 3 horas). A continuación, la mezcla de reacción se redujo a continuación al vacío y sólo el regioisómero de 2-{5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida podría purificarse y aislarse por HPLC prep. La purificación proporcionó 2,41 mg de 2-{5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida como la sal de TFA. Se aisló 2-{5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida como una espuma, LC/MS (ESI) = 548,25 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,50 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 9,15 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 9,77 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 7,73 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,56 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, J = 6,56 Hz).

Ejemplo 230. N-(2-{5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida y N-(2-{5-Cloro-2-[2-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida (Mezcla de regioisómeros).

230a) El Ejemplo 230 se preparó de una manera similar al Ejemplo 229 reemplazando 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida con N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida. N-(2-{5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida y N-(2-{5-Cloro-2-[2-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida (Mezcla de regioisómeros) se aislaron como una espuma, LC/MS (ESI) = 584,30 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,47 (m, 2H), 9,29 (s, 1H), 9,12 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 6,65 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,21 (d, 3H, J = 6,83 Hz), 1,07 (d, 3H, J = 6,06 Hz).

Ejemplo 231. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[2-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

231a) Se aisló como una espuma, LC/MS (ESI) = 590,36 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,47 (m, 1 H), 9,17 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,21 (m, 1 H), 6,79 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 3,57 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,21 (d, 3H, J = 6,32 Hz).

Ejemplo 232. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida.

232a) Se disolvió 3-Etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (50,0 mg, (0,23 mmol) en isopropanol (3 ml) y la mezcla se trató con N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil) metanosulfonamida (58 mg, 0,17 mmol) y HCl/dioxano 4N (0,056 ml, 0,20 mmol). La reacción se irradió a continuación a 140 °C durante 20 minutos. La solución se redujo al vacío y el producto se aisló y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM al 0 %-MeOH/DCM al 15 %) para proporcionar 3,83 mg de N-

5 {(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-metanosulfonamida como una espuma blanca, LC/MS (ESI) = 523,39 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J = 8,59), 6,86 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 2,59 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,03 (m, 3H).

El Ejemplo 233 y el Ejemplo 234 se prepararon de forma análoga reemplazando N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida con N-[2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida respectivamente.

10 Ejemplo 233. N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida

15 233a) Análogo al procedimiento del Ejemplo 232, N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenilo}-metanosulfonamida se aisló como una espuma, LC/MS (ESI) = 517,40 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,51 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J = 7,07 Hz).

20 Ejemplo 234. 2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

25 234a) Análogo al procedimiento al Ejemplo 232, se aisló 2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma, LC/MS (ESI) = 481,42 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 8,61 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,82 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 1,01 (m, 3H).

30 Ejemplo 235. (1R, 2S) -1- [5-Cloro 2- (3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamino) -pirimidin-4-ilamino] indan-2-ol.

35 235a) Se disolvió (1R,2S)-1-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-indan-2-ol (78 mg, 0,26 mmol) en isopropanol (3 ml) y la solución se trató con 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (50 mg, 0,26 mmol) y HCl/dioxano 4N (0,66 ml, 0,26 mmol). A continuación, la reacción se irradió a 130 °C durante un total de 30 minutos. La mezcla de reacción se redujo al vacío y el producto crudo se aisló y se purificó por HPLC prep para proporcionar 20,3 mg de (1R,2S)-1-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-indan-2-ol como un sólido blanquecino. LC/MS (ESI) = 450,26 (M+H). Pf= 209,1 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO, d₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,90 (m, 3H), 2,37 (d, 2H, J = 5,55 Hz).

40 Ejemplo 236. 2-[2-(4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida.

45 236a) Éster metílico del ácido 2-fluoro-6-nitrobenzoico (4,54 g, 22,8 mmol), etilendiamina (1,50 ml, 22,4 mmol) y diisopropiletilamina (8,71 ml, 50 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 ml). La mezcla de reacción se irradió a continuación a 140 °C durante 40 minutos. Tras el enfriado, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (50 ml), y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM al 0 % - MeOH/DCM al 20 % durante 35 minutos) para proporcionar 1,2 gramos de 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) = 208,24 (M+H).

55 236b) Se disolvió 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (1,20 g, 5,8 mmol) en THF (50 ml) y la solución se trató con Borano-THF 1N (2,77 ml, 28,95 mmol). A continuación, la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriarse, la solución se trató con metanol (50 ml) y a continuación se redujo al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml). Los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 40 ml) y a continuación se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron. El producto se purificó y se aisló a continuación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM al 0 %- MeOH/DCM al 30 %) para proporcionar 140 mg de 6-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) = 194,32 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,86 (d, 1H), J = 8,34 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J = 5,05 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 5,05 Hz).

60 236c) Se disolvió 6-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (140 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se trató con anhídrido acético (0,16 ml, 1,68 mmol). A continuación, la reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió a continuación en agua (10 ml) y los orgánicos se extrajeron con diclorometano (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se redujeron. El producto crudo se aisló a continuación y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida

(MeOH/DCM al 0 %-MeOH/DCM al 10) para proporcionar 120 mg de 1-(6-nitro-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-etanona como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) = 236,30 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 5,95 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,55 (q, 2H, J = 5,56 Hz), 3,33 (t, 2H, J = 5,56 Hz), 1,97 (s, 3H).

5 236d) 1-(6-amino-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-etanona. Se disolvió 1-(6-Nitro-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-etanona (120 mg, 0,51 mmol) en metanol (20 ml) y se añadió con cuidado a un recipiente agitador que contiene paladio/carbono al 10 % (100 mg). El recipiente se colocó en un hidrogenador Parr y se agitó a 50 psi hasta que cesó la absorción de hidrógeno (~ 2 horas). A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se redujo para proporcionar 95 mg de 1-(6-Amino-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-etanona como un sólido marrón claro. El compuesto se utilizó sin purificación adicional. LC/MS (ESI) = 206,30 (M+H). 236e) Se disolvió 1-(6-Amino-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-etanona (35 mg, 0,17 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) y la mezcla se trató con 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (25 mg, 0,084 mmol) y HCl/ dioxano 4N (0,05 ml, 0,17 mmol). A continuación, la reacción se irradió a 140 °C durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se redujo al vacío y la mezcla cruda se purificó por HPLC prep para proporcionar 1,47 mg de 2-[2-(4-Acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma marrón claro. LC/MS (ESI) = 466,37 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, MeOD, d₄) δ 8,80 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,64 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,94 (d, 3H, J = 7,07 Hz).

20 Ejemplo 241. 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

25 241 a) Se añadió una solución de cloruro de (3-metoxi-fenil)-acetilo (40 g, 0,22 mol) en cloroformo (100 ml) gota a gota a una solución de 2,2-dimetoxi-etilamina (25 ml, 0,23 mol) y trietilamina (34 ml, 1,1 eq) en cloroformo (400 ml) a 0 °C, y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl acuoso 1N, y de nuevo con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar N-(2,2-dimetoxi-etil)-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida (53,8 g, 98 %). RMN ¹H(CDCl₃) δ 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,66 (br s, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,35 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 6H); LC/MS (ESI+): 222,15 [(M-MeOH)+H].

35 241 b) Una solución de N-(2,2-dimetoxi-etil)-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida (53,6 g, 0,21 mol) en ácido acético (140 ml) y HCl acuoso al 37 % (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de hielo/agua con agitación vigorosa para producir un precipitado. El precipitado se filtró, se enjuagó con agua, y a continuación se disolvió en diclorometano, se secó (MgSO₄), se concentró y se secó en alto vacío para dar 8-metoxi-1,3-dihidrobenzo[d]azepin-2-ona (20,5 g, 51 %) como un sólido canela. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,23 (br s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79, (s, 1 H), 6,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 4,8, 9,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (s, 2H); LC/MS (ESI+): 190,05 (M+H).

40 241c) A una solución de 8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona (10,33 g, 0,055 mol) en ácido acético (200 ml) se añadió paladio al 10% en peso en carbono (50 % húmedo; 2 g). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno (50 PSI) durante la noche. La filtración a través de Celite y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto crudo, que se trituró con una mezcla de éter y DCM, se filtró, y se secó durante la noche en alto vacío para dar 8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 5,8 Hz, 2H); LC/MS (ESI+): 192,07 (M+H).

50 241 d) En un matraz de fondo redondo de 1 cuello, en 8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona (30,00 g, 0,16 mol) en tetrahydrofurano (200 ml) se añadió una solución 1 M de borano en tetrahydrofurano (450 ml) mediante una cánula a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. Después de 20 minutos la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación el matraz se equipó con un fusionador y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió mediante la adición cuidadosa de HCl acuoso concentrado (37 %). El tetrahydrofurano se eliminó al vacío y a la mezcla de reacción acuosa se añadió 50 ml adicionales de HCl concentrado y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió y se neutralizó con NaOH al 33 % en pH 7-8 y además se secó con Na₂CO₃ saturado a pH 11. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se secan (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se pasó a través de un tapón corto de SiO₂ (MeOH/DCM al 0-15 %) para proporcionar 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (17 g, 55 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 2,5, 8,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,96 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,50 (br s, 1 H); LC/MS (ESI+): 178,05 (M+H).

60 241 e) En un matraz de fondo redondo de 1 cuello se disolvió 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d] azepina (17,00 g, 0,096 mol) en acetonitrilo (100 ml). Se añadió anhídrido trifluoroacético (47,4 ml, 0,34 mol) a -20 °C. Después de 10 minutos se añadió nitrato de potasio (9,7 g, 0,096 mol) a la misma temperatura, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La reacción se enfrió mediante la adición de NaHCO₃ diluido, y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se repartió entre Na₂CO₃ acuoso saturado y diclorometano, se extrajo, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, proporcionando el producto crudo. La separación por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ con

diclorometano (100 %) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona (11,5 g, 38 %) y 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-6-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona (7,5 g, 25 %). 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona: RMN ¹H (CDCl₃; rotámeros de amida observados) δ 7,72 (1 H), 6,89 (1 H), 3,95 (3H), 3,65-3,85 (4H), 2,95-3,07 (4H); LC/MS (ESI+): 319,20 (M+H), 2,2,2-Trifluoro-1-(7-metoxi-6-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona: RMN ¹H (CDCl₃; rotámeros de amida observados) δ 7,24 (1H), 6,85 (1H), 3,88 (s, 3H), 3,65-3,81 (4H), 2,80-3,05 (4H).

241f) Se disolvió 2,2,2-Trifluoro-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona (7,0 g, 0,022 mol) en acetonitrilo (150 ml). Se añadió una solución acuosa al 50 % (70 ml) de hidróxido de sodio a 0 °C. Después de 10 minutos la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre Na₂CO₃ saturado y diclorometano, se extrajo, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró, para proporcionar 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (4,43 g, 89 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,75-3,05 (m, 8H), 1,90 (br s, 1H); LC/MS (ESI+): 223,03 (M+H).

241 g) Se añadieron Metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (3,4 g, 0,015 mol), 1-bromo-2-metoxietano (2,82 ml, 0,030 mol), y carbonato de potasio (6,2, g, 0,045 mol), a N,N-dimetilformamida (30 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre agua y acetato de etilo, y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (MeOH/diclorometano al 0-7 %), dio 7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (2,4 g, 55 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,53 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 281,10 (M+H), 241 h). En un matraz de fondo redondo de 1 cuello se añadieron 7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (2,4 g, 8,56 mmol), monohidrato de hidrazina (20 ml, 0,4 mol), y paladio en carbono (10 % en peso, 50 % de humedad; 400 mg), en metanol (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se repartió entre NaHCO₃ diluido y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con otra parte de acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (2,00 g, 93 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,55 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (br s, 2H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,60-2,90 (m, 10 H); LC/MS (ESI+): 251,10 (M+H).

241i) Se añadieron 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (55 mg, 0,22 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (69 mg, 0,23 mmol), y una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,06 ml, 1,1 eq), a alcohol isopropílico (2 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 300 vatios, a 130 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre Na₂CO₃ saturado acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y a continuación se concentraron en SiO₂. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (MeOH/diclorometano al 0-15 %) dio 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida como un sólido blanco (47 mg, 42 %). PF: 109-112 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,98 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40-7,54 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,03 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,60-2,98 (m, 10H); LC/MS (ESI+): 510,99 (M+H).

Ejemplo 242. N-(2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida

Siguiendo un procedimiento similar al 241i, se convirtieron 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (55 mg, 0,22 mol) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida (76,9 mg, 0,23 mol) en N-(2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida (84 mg, 66) como un sólido blanco. PF: 107-112 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,55-2,85 (m, 8H), 2,35 (br s, 2H); LC/MS (ESI+): 546,91 (M+H).

Ejemplo 243. 5-Cloro-N*4*-(5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

Siguiendo un procedimiento similar al 241i, se convirtieron 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (55 mg, 0,22 mmol) y (5-cloro-2-metoxi-fenil)-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-amina (70,3 mg, 0,023 mmol) en 5-Cloro-N*4*-(5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina (57 mg, 49 %) como un sólido beige. PF: 123-128 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1 H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,90 (m, 4 H), 2,78 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 518,00 (M+H).

Ejemplo 244. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

244a) Siguiendo los procedimientos del 241 f y 241g, se convirtió 2,2,2-Trifluoro-1-(7-metoxi-6-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona en 7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-6-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,12 (d, j = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,71 (m, 6H).

244b) Siguiendo el procedimiento del 241h, se convirtió 7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-6-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (354 mg, 1,26 mmol) en 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina (293 mg, 93 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (br s, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,70 (m, 6H).

244c) Siguiendo el procedimiento del 241 i, excepto que la reacción se calentó en un microondas durante 1,5 horas y el gradiente de elución de cromatografía fue MeOH/diclorometano al 0 a 7 %, se convirtieron 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina (57 mg, 0,23 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (85 mg, 0,25 mmol) en N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (59 mg, 47 %) como un sólido blanco. PF: 93-100 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,18 (br s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (br s, 1H), 3,53 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,08 (br s, 1H), 2,95 (br s, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,15-1,37 (m, 8H), 0,89 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 552,99 (M+H).

Ejemplo 245. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del 244c, se convirtieron 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina (57 mg, 0,23 mmol) y amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (78,5 mg, 0,25 mmol) en amida del ácido(2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (50 mg, 42 %) como un sólido blanco. PF: 90-100 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,50-3,10 (m, 9H), 2,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,24 (m, 3H), 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 1H); LC/MS (ESI+): 513,22 (M+H).

Ejemplo 246. 5-Cloro-N(2)-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

Siguiendo el procedimiento del 244c, se convirtieron 7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamina (57 mg, 0,23 mmol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (89 mg, 0,25 mmol) en 5-Cloro-N(2)-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina (45 mg, 34 %). PF: 68-80 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,23 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (br s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,45-3,20 (m, 8H), 1,67 (m, 3H); LC/MS (ESI+): 569,57 (M+H).

Ejemplo 247. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

247a) A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona en metanol se añadió paladio al 10 % en peso en carbono (50 % húmedo). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno (50 PSI) durante 30 minutos. La filtración a través de Celite y la evaporación del disolvente proporcionó cuantitativamente 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona, que se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃; rotámeros de amida observados) δ 6,58 (1H), 6,53 (1H), 3,83 (s, 3H), 3,15-4,25 (br s, 2H), 3,60-3,78 (4H), 2,79-2,92 (4H); LC/MS (ESI+): 288,99 (M+H).

247b) Siguiendo un procedimiento similar al 241i, excepto que la reacción se calentó en un microondas durante 1 h y el gradiente de elución por cromatografía fue MeOH/diclorometano al 0 a 5 %, se convirtieron 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (50 mg, 0,17 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (64 mg, 0,19 mmol) en N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (59 mg, 53 %) como un sólido blanco. PF: 98-107 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,67 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,38 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 3,60-4,00 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,35 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 591,16 (M+H).

Ejemplo 248. N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida

248a) En un matraz de fondo redondo de 1 cuello se añadieron 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,500 g, 2,2 mmol), éster del ácido tricloro metanosulfónico 2,2,2-trifluoroetil (0,45 ml, 2,9 mmol), y carbonato de potasio (0,91 g, 6,61 mmol), en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre Na_2CO_3 acuoso saturado y diclorometano. La extracción con otra parte de diclorometano, el secado (MgSO_4), la concentración y el aislamiento de cromatografía ultrarrápida (en SiO_2 , MeOH/diclorometano al 0-3 %) proporcionó 7-metoxi-8-nitro-3-(2,2,2-trifluoro-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (310 mg, 46 %) como un aceite amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,19 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,88 (s, 4H); LC/MS (ESI+): 305,05 (M+H).

248b) En un matraz de fondo redondo de 1 cuello se añadieron 7-metoxi-8-nitro-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (310 mg, 1,0 mmol), monohidrato de hidrazina (10 ml, 0,2 mol), paladio (10 % en peso en C, 50 % de humedad; 100 mg, 0,9 mmol), en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El precipitado resultante se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con otra parte de agua, se secó (MgSO_4) y se concentró, para proporcionar 8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (245 mg, 88 %) como un sólido ceroso, que se utilizó sin purificación adicional. P.F. °C; RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,55 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (br s, 2H), 3,15 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,77 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 275,07 (M+H).

248c) Siguiendo un procedimiento similar a 247b, se convirtieron 8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (49 mg, 0,18 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil] metanosulfonamida (79 mg, 0,23 mmol) en N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (38 mg, 35 %) como un sólido blanco. PF: 103-110 °C; RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (m, 3H), 2,93 (m, 7H), 2,79 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,35 (m, 3H), 0,85 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 577,02 (M+H).

Ejemplo 249. 5-Cloro-N 4 -(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-N 2 -[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que la reacción se calentó en un microondas durante 20 minutos, se convirtieron 8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (49 mg, 0,18 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (69,80 mg, 0,197 mmol) en 5-cloro-N 4 -(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-N 2 -[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina (64 mg, 64 %) como un sólido blanco. PF: 230-235 °C; RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (m, 6H), 2,85 (m, 8H); LC/MS (ESI+): 593,14 (M+H).

Ejemplo 250. Clorhidrato de amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que el producto se precipitó a partir de la mezcla de reacción en forma de sal clorhidrato y se recogió por filtración y se lavó con éter, se convirtieron 8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (49 mg, 0,18 mmol) y amida del ácido (2-exo, 3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (58,79 mg, 0,197 mmol) en clorhidrato de amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (80 mg, 80 %) como un sólido blanco. PF: 250-252 °C; RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 9,80 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,96 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77, (br s, 1H) 2,70-3,20 (m, 13H), 2,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI+): 537,16 (M+H).

Ejemplo 251. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

251a) En un matraz de fondo redondo de 1 cuello se trató 8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona (2,5 g, 13,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (14 ml) con terc-butóxido de potasio (1,8 g, 16,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 min, la solución de anión generada se añadió a una solución de yodoetano (1,3 ml, 16,0 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a continuación se añadió una mezcla de hielo/agua a la mezcla de reacción y se continuó la agitación hasta que se precipitó el producto. El producto se filtró y la torta se disolvió en diclorometano, se calentó a reflujo con carbón decolorante, se filtró, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), y se concentró para generar 3-etil-8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona (2,24 g, 78 %). RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 9,1

H_z, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 217,95 (M+H).

251b) A una solución de 3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (2,20 g, 0,010 mol) en ácido acético (30 ml) se añadió paladio al 10 % en peso en carbono (50 % de humedad; 200 mg). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno (50 PSI) durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, y se sometió a cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (acetato de etilo/hexanos al 20-70 %) para dar 3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (1,33 g, 60 %), como un sólido blanco. P.F. °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 220,06 (M+H).

251 c) Se trató 3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (1,25 g, 5,682 mmol) en acetonitrilo (5 ml) con ácido nítrico al 65 % (20 ml), seguido de ácido nítrico fumante (3 ml) a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C con Na₂CO₃ saturado a pH 9-10, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos se separaron por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (acetato de etilo/hexanos al 50-95 %): 3-etil-8-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (435 mg, 26 %, sólido amarillo), y 3-etil-8-metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (540 mg, 31 %, sólido amarillo). 3-Etil-8-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 265,03 (M+H).

251d) A una solución de 3-etil-8-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (429 mg, 1,48 mol) en metanol (30 ml) se añadió paladio al 10 % en peso en carbono (50% húmedo; 100 mg). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno (50 PSI) durante 30 minutos. La filtración a través de Celite y la evaporación del disolvente proporcionó 3-etil-8-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (312 mg, 89 %) como un sólido canela, que se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃/CF₃CO₂D) δ 7,31 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (br s, 2H), 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 235,10 (M+H).

251e) Siguiendo un procedimiento similar a 247b, se hizo reaccionar 7-amino-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (46 mg, 0,18 mmol) con N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]metanosulfonamida (60,60 mg, 0,18 mmol), excepto que el producto se precipitó a partir de la mezcla de reacción en la forma de sal de hidrocloreto, se recogió por filtración, y a continuación se basó libre mediante el tratamiento de una solución de la sal en diclorometano con NaHCO₃ saturado acuoso. La solución orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró para proporcionar N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida (35 mg, 36 %) como un sólido blanco. PF: 139-150 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1 H), 7,33 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,25-5,40 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,73 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (br s, 2H), 1,40 (s, 4H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 537,31 (M+H).

Ejemplo 252. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico

Siguiendo un procedimiento similar a 247b, se convirtieron 7-amino-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (45 mg, 0,1 mmol) y amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (60,3 mg, 0,20 mmol) en amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (33 mg, 35 %) como un sólido canela. PF: 150-154 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,18 (t, J = 6,8 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 497,37 (M+H).

Ejemplo 253. 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

Siguiendo un procedimiento similar a 247b, se convirtieron 7-amino-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (45 mg, 0,17 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (53,08 mg, 0,18 mmol) en 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (37 mg, 42 %) como un sólido blanco. PF: 120-132 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,03 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,07 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,99 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 495,34 (M+H).

Ejemplo 254. 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona

Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/acetato de etilo al 0 a 5 % se utilizó para la cromatografía, se convirtieron 7-amino-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (45 mg, 0,17

5 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (65,2 mg, 0,18 mmol) en 7-[5-cloro (2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (48 mg, 49 %) como un sólido beige. PF: 212-214 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (m, 4 H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 553,45 (M+H).

10 Ejemplo 255. 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida

15 Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/acetato de etilo al 0 a 7 % se utilizó para la cromatografía, se convirtieron 7-amino-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (50 mg, 0,2 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida (66,5 mg, 0,21 mmol) en 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida (40 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. PF: 244-251 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,00 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,00 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 509,38 (M+H).

20 Ejemplo 256. N-(2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-etil)-acetamida

25 256a) En un matraz de fondo redondo de 1 cuello se añadieron 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,5 g, 2,20 mmol), N-(2-cloro-etil)-acetamida (0,45 ml, 4,41 mmol), yoduro de potasio (92 mg, 0,55 mmol), y carbonato de potasio (900 mg, 7 mmol), en N-metilpirrolidinona (5 ml), y la reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre agua y acetato de etilo, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron, y el producto se aisló por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (MeOH/diclorometano al 0-20 %) para dar N-[2-(7-Metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil]-acetamida (100 mg, 15 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,11 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,66 (m, 6H), 2,01 (s, 3H); LC/MS (ESI+): 308,02 (M+H).

35 256b) A una solución de N-[2-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil]-acetamida (100 mg, 0,3 mmol) en metanol (20 ml) se añadió paladio al 10% en peso en carbono (húmedo al 50%; 50 mg). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno (50 PSI) durante 30 minutos. La filtración a través de Celite y la evaporación del disolvente proporcionaron N-[2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil]-acetamida (90 mg, 100%) como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,59 (br s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,50-4,40 (br s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,65-2,93 (m, 10H), 2,02 (s, 3H); LC/MS (ESI+): 278,25 (M+H).

40 256c) Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/diclorometano 0 al 17% se utilizó para la cromatografía, se convirtieron N-[2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil]-acetamida (38 mg, 0,14 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (46,5 mg, 0,14 mmol) en N-(2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-etil)-acetamida (27 mg, 33%) como un sólido. PF: 108-118 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,12 (br s, 1H), 5,32 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,89 (br s, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,65 (m, 6H), 2,23 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,84 (br s, 2H), 1,20-1,45 (m, 3H), 0,89 (m, 1H); LC/MS (ESI+): 580,43 (M+H).

50 Ejemplo 257. N-(2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-etil)-acetamida

55 Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/diclorometano 0 al 10% se utilizó para la cromatografía, se convirtieron N-[2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil]-acetamida (38 mg, 0,14 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (51,10 mg, 0,144 mmol) en N-(2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-etil)-acetamida (40 mg, 45 %) como un sólido marrón. PF: 50-65 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,53 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,20 (br s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,15 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 2,85 (m, 4H), 2,65 (m, 6H), 2,03 (s, 3H); LC/MS (ESI+): 596,45 (M+H).

60 Ejemplo 258. 2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

65 258a) En un matraz de fondo redondo de 1 cuello se añadieron 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,5 g, 2,20 mmol), 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (0,45 ml, 4,41 mmol), yoduro de potasio (0,18 g,

- 11111,10 mmol), y carbonato de cesio (2,16 g, 6,61 mmol), en acetonitrilo (15 ml), y la reacción se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre agua y acetato de etilo, y las capas se separaron. 1,10 mmol). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron, y el producto se aisló por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (MeOH/diclorometano 0-10 %) para dar 2-(7-Metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (537 mg, 79 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,85-3,05 (m, 4H), 2,73 (t, J = 10,2 Hz, 4H); LC/MS (ESI+): 308,55 (M+H).
- 5 258b) A una solución de 2-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (767 mg, 1,75 mmol) en metanol (30 ml) se añadió paladio al 10 % en peso en carbono (50% húmedo; 100 mg). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno (50 PSI) durante 30 minutos. La filtración a través de Celite y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto crudo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (MeOH/diclorometano al 0-6 %) para dar 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4, 5-tetrahidro-benzo-N[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (332 mg, 69 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,53 (br s, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,80 (m, 4H), 2,65 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 278,67 (M+H).
- 10 258c) Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/acetato de etilo 0 al 10 % se utilizó para la cromatografía, se convirtieron 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (50 mg, 0,2 mmol), y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (64,2 mg, 0,19 mmol) en 2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (70 mg, 60 %) como un sólido blanco. PF: 92-97 ° C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,33(s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,30 (br s, 1 H), 5,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,22 (br s, 2H), 1,22-1,45 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 580,87 (M+H).
- 20 Ejemplo 259. 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 25 Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/acetato de etilo 0 al 10 % se utilizó para la cromatografía, se convirtieron 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (50 mg, 0,2 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (53,1 mg, 0,18 mmol) en 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (43 mg, 44 %) como un sólido amarillo claro. PF: 83-89 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,99 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,23 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,67 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 538,05 (M+H).
- 30 Ejemplo 260. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico
- 35 Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/acetato de etilo 0 al 10 % se utilizó para la cromatografía, se convirtieron 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (50 mg, 0,2 mmol) y amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (56,6 mg, 0,19 mmol) en amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (47 mg, 43 %) como un sólido blanco. PF: 118-131 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,57 (d J = 8,1 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,62 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 4,44 (t J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,87 (m, 6H), 2,69 (m, 4H), 2,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H); LC/MS (ESI+): 539,89 (M+H).
- 40 Ejemplo 261. 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 45 Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/acetato de etilo 0 al 10 % se utilizó para la cromatografía, se convirtieron 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (50 mg, 0,2 mmol), y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)- (2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (70,4 mg, 0,2 mmol) en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (64 mg, 52 %) como un sólido blanco. PF: 67-76 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 2,2 Hz, 9,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,15 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,69 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 595,88 (M+H).
- 50 Ejemplo 262. 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida
- 55 Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/acetato de etilo 0 al 10 % se utilizó para la cromatografía, se convirtieron 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (50 mg, 0,2 mmol), y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)- (2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (70,4 mg, 0,2 mmol) en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (64 mg, 52 %) como un sólido blanco. PF: 67-76 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 2,2 Hz, 9,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,15 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,69 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 595,88 (M+H).
- 60 Ejemplo 262. 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida
- 65

- 5 Siguiendo un procedimiento similar a 247b, excepto que un gradiente de MeOH/acetato de etilo 0 al 10 % se utilizó para la cromatografía, se convirtieron 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (50 mg, 0,2 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida (61,7 mg, 0,2 mmol) en 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida (38 mg, 32 %) como un sólido amarillo. PF: 99-111 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,92 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 552,18 (M+H).
- 10 Ejemplo 263. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 15 263a) Se trató 8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (1,5 g, 7,8 mmol) con 65 % de ácido nítrico (25 ml, 0,39 mol) a 0 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0 °C con Na₂CO₃ saturado a pH 9-10, a continuación se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Los productos (sólidos amarillos) se separaron mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo): 8-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (360 mg, 19 %), y 8-metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (400 mg, 20 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,05 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,60 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,3, 2H); LC/MS (ESI+): 237,05 (M+H).
- 20 263b) A una solución de 8-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (360 mg, 1,5 mmol) en metanol (30 ml) se añadió paladio al 10 % en peso en carbono (50 % húmedo; 50 mg). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno (50 PSI) durante 30 minutos. La filtración a través de Celite y la evaporación del disolvente proporcionaron 7-amino-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (300 mg, 95 %) como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,54 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,80 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,71 (br s, 2H), 3,53 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,1 Hz, 2H); LC/MS (ESI+): 207,13 (M+H).
- 25 263c) Se añadieron 7-Amino-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (50 mg, 0,2 mmol), N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (90,5 mg, 0,27 mmol), y una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,1 ml, 2 eq), en 2-metoxietanol (2 ml), y la mezcla de reacción se calentó durante 6 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió entre Na₂CO₃ saturado acuoso y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y después se concentraron en SiO₂. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (MeOH/diclorometano 0-5 %) dio N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (47 mg, 30 %) como un sólido beige. PF: 109-115 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,60 (s, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,34 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 509,28 (M+H).
- 30 Ejemplo 264. 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 35 Siguiendo un procedimiento similar a 263c, se convirtieron 7-amino-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (50 mg, 0,2 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (79,2 mg, 0,27 mmol) en 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (9,2 mg, 8 %) como un sólido blanco. P.F. > 250 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,03 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,20 (br s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,55 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,00 (t, J = 5,8 Hz, 2H); LC/MS (ESI+): 467,36 (M+H).
- 40 Ejemplo 265. 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida
- 45 Siguiendo un procedimiento similar a 263c, se convirtieron 7-amino-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (50 mg, 0,2 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida (82,98 mg, 0,0002667 mol) en 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida (7,6 mg, 6 %) como un sólido blanco. P.F. > 250 °C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,99 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,15 (br s, 1H), 5,70 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 482,18 (M+H).
- 50 Ejemplo 271. 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 55 271a) Se enfrió 10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno (O'Donnell, CJ. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5756.) (5,0 g, 28,9 mmol) a -10 °C y se añadió ácido nítrico fumante (150 ml) a -10 °C durante 5 minutos. La reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora. A continuación se añadió hielo y la reacción se hizo básica con NaOH acuoso 10 N. El producto se extrajo en 3 x EtOAc (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se
- 60
- 65

filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener 4-nitro-1-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7), 3,5-trieno como un sólido amorfo marrón (6,3 g, 85 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,2 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,12-3,06 (m, 2H), 3,02-2,87 (m, 4H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,68 (bs, 1H).

5 271b) Se disolvió 4-Nitro-1-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno (82 mg, 0,376 mmol) en acetona (5 ml) y se añadieron K₂CO₃ (104 mg, 0,752 mmol, 2,0 eq) y yoduro de etilo (64,2 mg, 0,414 mmol, 32,9 μL, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-20 % como el disolvente de elución para obtener 10-etil-4-nitro-10-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno como un aceite naranja pálido (68 mg, 73 %). LCMS (m/e) 247 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,03 (dd, 1H, J = 2,3 y 8,1 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,43 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,30-2,19 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

15 271 c) Se colocó 10-Etil-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno (68 mg, 0,276 mmol) en metanol (4 ml) y se añadió paladio al 10 % en carbono (6,8 mg). La reacción se hidrogenó a 15 psi durante 30 minutos. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener 10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0 *2,7*]trideco-2(7),3,5-trien-4-ilamina como un aceite amarillo (59,6 mg, 100 %). LCMS (m/e) 217 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,85 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,50-6,45 (m, 2H), 3,52 (bs, 2H), 2,94-2,85 (m, 4H), 2,42 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,20-2,12 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

20 271d) Se disolvieron 10-Etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trien-4-ilamina (29,8 mg, 0,138 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (45 mg, 0,152 mmol, 1,1 eq) en IPA (1,5 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (38 μL, 0,152 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 130 °C en un microondas durante 10 minutos. Después, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ (10 ml) saturado. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-5 % de MeOH/CH₂Cl₂ como el disolvente de elución para obtener 2-[5-cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido amarillo (38 mg, 58 %). P.F. dec. a 106 °C; LCMS (m/e) 477 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,02 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,02 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,19 (bs, 1H), 3,03 (d, 3H, 4,9 Hz), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,44 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 2,21-2,16 (m, 4H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

25 30 Ejemplo 272. 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

35 Se preparó 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida a partir de 10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 271. El producto se aisló como una película fina y clara (13 mg, 18 %). LCMS (m/e) 513 (M +1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,13 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,11 (bs, 1H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 2,30-2,10 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,01 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

40 Ejemplo 273. 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

45 273a) Se colocó 4-Nitro-1-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno (80 mg, 0,367 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y ácido acético (0,1 ml). Se añadió acetona (31,9 mg, 0,550 mmol, 40,4 μL, 1,5 eq) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (16,3 mg, 0,440 mmol, 1,2 eq) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. A continuación, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-15 % como el disolvente de elución para obtener 10-isopropil-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno como aceite naranja pálido (62 mg, 65 %). LCMS (m/e) 261 (M+); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,02 (dd, 1H, J = 2,2 y 8,1 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,35 (t, 2H, J = 9,5 Hz), 2,21 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 1,60-1,55 (m, 2H), 0,93 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

50 273b) Se colocó 10-Isopropil-4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno (62 mg, 0,238 mmol) en metanol (4 ml) y se añadió paladio al 10 % en carbono (6,2 mg). La reacción se hidrogenó a 15 psi durante 30 minutos. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener 10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,*] trideco-2(7),3,5-trien-4-ilamina como un aceite amarillo (54,7 mg, 100 %). LCMS (m/e) 231 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,85 (dd, 1H, J = 0,7 y 7,2 Hz), 6,50-6,45 (m, 2H), 3,52 (bs, 2H), 2,87-2,78 (m, 5H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 0,93 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

- 273c) Se preparó 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida a partir de 10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trien-4-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 271d. El producto se aisló como una espuma marrón clara (35 mg, 60 %). LCMS (m/e) 491 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,02 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, J = 1,3 y 7,8 Hz), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,18 (bs, 1H), 3,03 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 4H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 0,95 (d, 6H, J = 6,6 Hz).
- 5 Ejemplo 274. 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida
- 10 Se preparó 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida a partir de 10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 273. El producto se aisló como una película fina y clara (21 mg, 33 %). LCMS (m/e) 527 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,13 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, J = 1,5 y 8,0 Hz), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H, J = 3,4 y 5,3 Hz), 5,21 (bs, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 4H), 2,62 (d, 3H, J = 2,7 Hz), 2,31 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,16 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 1,55 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,6 Hz).
- 15 Ejemplo 275. 2-[5-Cloro-2-(10-cianometil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida
- 20 275a) Se colocó 4-Nitro-1-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno (250 mg, 1,15 mmol) en metanol (10 ml) y ácido acético (0,2 ml). A continuación, se añadió paladio al 10 % en carbono (6,8 mg). La reacción se hidrogenó a 50 psi durante 3 horas. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en tolueno (20 ml) y se concentró a presión reducida para obtener 10-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*] trideco-2,4,6-trien-4-ilamina como un aceite marrón claro (193 mg, 89 %). LCMS (m/e) 189 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,53 (dd, 1H, J = 2,4 y 7,8 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,20-2,80 (m, 8H), 2,02 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 1,82 (d, 2H, J = 10,7 Hz).
- 25 275b) Se disolvió 10-Aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamina (193 mg, 1,02 mmol) en acetona (20 ml) y Cs₂CO₃ (994 mg, 3,06 mmol, 3,0 eq) y bromoacetnitrilo (134 mg, 1,13 mmol, 91 μL, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10 % como el disolvente de elución para obtener (4-amido-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il) -acetnitrilo como un aceite marrón (123 mg, 53 %). LCMS (m/e) 227 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,87 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 2,4 y 7,7 Hz), 6,47 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,57 (bs, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,99-2,80 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H).
- 30 275c) Se disolvieron (4-Amino-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-acetnitrilo (30 mg, 0,132 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida (48,3 mg, 0,145 mmol, 1,1 eq) en IPA (1,2 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (36 μL, 0,145 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 130 °C en un microondas durante 20 minutos. Después, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ (10 ml) saturado, la capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa utiliza un gradiente de acetnitrilo/agua al 5-75 % como disolvente de elución para obtener 2-[5-Cloro-2-(10-cianometil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida como una película naranja (13 mg, 19 %). LCMS (m/e) 524 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,11 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 1,5 y 8,0 Hz), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,05-6,99 (m, 2H), 4,86 (bs, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 2,15 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 1,68 (d, 2H, J = 9,4 Hz).
- 35 Ejemplo 276. 2-[5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 40 276a) Se disolvió 4-Nitro-1-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2(7),3,5-trieno (949 mg, 4,35 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadieron piridina (800 mg, 10,12 mmol, 0,818 ml, 2,33 eq) y anhídrido trifluoroacético (1,06 g, 5,06 mmol, 0,702 ml, 1,16 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió HCl 1 N (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-50 % como el disolvente de elución para obtener 2,2,2-trifluoro-1-(4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-etanona como un aceite amarillo (1,227 g, 90 %). LCMS (m/e) 315 (M +1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,16-8,09 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H, J = 2,3 y 7,9
- 45 50 55 60 65

H_z), 7,31 (dd, 1H, *J* = 8,2 y 10,3 Hz), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H).

5 276b) Se colocó 2,2,2-Trifluoro-1-(4-nitro-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-etanona (1,227 g, 3,91 mmol) en metanol (100 ml) y ácido acético (1 ml). A continuación, se añadió paladio al 10 % en carbono (6,8 mg). La reacción se hidrogenó a 20 psi durante 30 minutos. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener 1-(4-amino-10-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanonaco como un aceite marrón (1,110 g, 100 %). LCMS (m/e) 285 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,92 (dd, 1H, *J* = 8,0 y 10,9 Hz), 6,60-6,50 (m, 2H), 4,23-4,10 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,46-3,25 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

15 276c) Se disolvieron 1-(4-Amino-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (30 mg, 0,106 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (34,5 mg, 0,116 mmol, 1,1 eq) en IPA (1,5 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (29 µL, 0,116 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 20 minutos. Después, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-75 % como el disolvente de elución para obtener 2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida como una espuma amarilla (45 mg, 78 %). LCMS (m/e) 545 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) rotómero mayor δ 11,01 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,13-6,95 (m, 3H), 6,22 (bs, 1H), 4,31-4,17 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,04 (d, 3H, *J* = 4,5 Hz), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 1H).

25 Ejemplo 277. 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

30 Se disolvió 2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida (402 mg, 0,739 mmol) en metanol (30 ml) y se añadió carbonato de potasio (612 mg, 4,43 mmol, 6,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y el producto se recogió por filtración. 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida se obtuvo como un sólido amarillo (330 mg, 99 %). P. f dec a 230 °C; LCMS (m/e) 449 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,68 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H, *J* = 2,1 y 7,9 Hz), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 7,04 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,34 (s, 1 H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 8H), 2,11 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 1,86-1,79 (m, 2H).

35 Ejemplo 278. 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

40 Se colocó 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (30 mg, 0,0667 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió trietilamina (20,3 mg, 0,201 mmol, 28,2 µL, 3,0 eq) seguido de cloruro de metanosulfonilo (8,4 mg, 0,0734 mmol, 5,7 µL, 1,1 eq). La reacción se agitó durante 5 minutos y después se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-8 % como el disolvente de elución para obtener 2-[5-cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma amarilla (31 mg, 88 %). LCMS (m/e) 527 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,99 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,23 (bs, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 4H), 3,03 (d, 3H, *J* = 4,9 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,20 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 1,81-1,70 (m, 2H).

50 Ejemplo 279. 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

55 Se colocó 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (30 mg, 0,0667 mmol) en acetona (3 ml) y se añadió carbonato de cesio (65 mg, 0,200 mmol, 3,0 eq) seguido de bromuro de propargilo (80 % en tolueno) (7,9 µL, 0,0734 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alumina básica utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10 % como el disolvente de elución para obtener 2-[5-cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma naranja (30 mg, 92 %). LCMS (m/e) 487 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,03 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,10-7,0 (m, 2H), 6,92 (s, 1 H), 6,18 (bs, 1H), 3,37 (d, 2H, *J* = 2,3 Hz), 3,03 (d, 3H, 4,9 Hz), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 3H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,14 (t, 1H, *J* = 2,3 Hz), 1,70-1,62 (m, 2H).

Ejemplo 280. 2-{5-Cloro-2-[10-(2-fluoro-etil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

5 Se preparó 2-{5-Cloro-2-[10-(2-fluoro-etil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida a partir de 2-[5-cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida y 1-bromo-2-fluoro-etano de una manera análoga al Ejemplo 279. El producto se aisló como un aceite amarillo (22 mg, 66 %). LCMS (m/e) 495 (M+1); RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,03 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,10-6,95 (m, 3H), 6,53 (bs, 1H), 4,52 (dt, 2H, J = 5,1 y 47,7 Hz), 3,02 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 3,02-2,93 (m, 3H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,74 (dt, 2H, J = 5,1 y 27,3 Hz), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H).

Ejemplo 281. 2-[5-Cloro-2-(10-cianometil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

15 Se preparó 2-[5-Cloro-2-(10-cianometil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida a partir de 2-[5-cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida y bromo-acetonitrilo de una manera análoga al Ejemplo 279. El producto se aisló como una espuma amarilla (83 mg, 76 %). LCMS (m/e) 488 (M+1); RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,02 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,21 (bs, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,03 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 3,39-2,95 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H).

Ejemplo 282. 2-{5-Cloro-2-[10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

25 Se colocó 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (30 mg, 0,0667 mmol) en dimetilformamida (3 ml) y se añadió carbonato de cesio (65 mg, 0,200 mmol, 3,0 eq) seguido de éter metil 2-bromoetil (11,2 mg, 0,0804 mmol, 7,6 µL, 1,2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10 % como el disolvente de elución para obtener 2-{5-cloro-2-[10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida como una espuma amarilla (8,25 mg, 24 %). LCMS (m/e) 507 (M+1); RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,03 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,19 (bs, 1H), 3,48 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,33 (s, 3H), 3,03 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 3,0-2,93 (m, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,61 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H).

Ejemplo 283. 2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

40 Se preparó 2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida a partir de 2-[5-cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida y cloruro de acetilo de una manera análoga al Ejemplo 282. El producto se aisló como una espuma amarilla (30 mg, 91 %). LCMS (m/e) 491 (M +1); RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz,) rotómero mayor δ 11,08 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 3H), 7,32-7,21 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,26 (bs, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,15-2,99 (m, 2H), 3,03 (d, 3H, J = 1,9 Hz), 2,07 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,84-1,67 (m, 2H).

Ejemplo 284. 2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-bencenosulfonamida

55 Se preparó 2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-bencenosulfonamida a partir de 1-(4-amino-10-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 276. El producto se aisló como un sólido blanquecino (557 mg, 88 %). P.F. = 160-163 °C; LCMS (m/e) 581 (M+1); RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz) rotómero mayor δ 9,10 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,97 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,42-7,20 (m, 3H), 7,10-6,97 (m, 2H), 4,87-4,77 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,27-3,01 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 285. 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

65 Se disolvió 2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-bencenosulfonamida (510 mg, 0,878 mmol) en metanol (20 ml) y se añadió carbonato de potasio (727 mg, 5,27 mmol, 6,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después se concentró

- a presión reducida. El residuo se recogió en agua (30 ml) y el producto se extrajo en EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-5 % como el disolvente de elución para obtener 2-[2-(10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida como una espuma blanca (300 mg, 70 %). LCMS (m/e) 485 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,11 (bs, 1H), 8,49 (dd, 1H, J = 1,0 y 8,4 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, J = 1,6 and 8,0 Hz), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,95 (bs, 1H), 2,99-2,90 (m, 3H), 2,87-2,76 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H).
- 5 Ejemplo 286. 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonyl-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida
- Se preparó 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonyl-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida a partir de 2-[2-(10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida y cloruro de metanosulfonylo de una manera análoga al Ejemplo 278. El producto se aisló como un sólido blanco (29 mg, 83 %). P.F. = 135-139 °C; LCMS (m/e) 563 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,12 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, J = 1,5 y 7,8 Hz), 7,61-7,55 (m, 1H), 2,65 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,94 (bs, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,65 (d, 3H, J = 5,3 Hz), 2,52 (s, 3H), 2,25-1,90 (m, 2H).
- 10 Ejemplo 287. 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida
- Se colocó 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida (30 mg, 0,0619 mmol) en acetona (3 ml) y se añadió carbonato de cesio (60,4 mg, 0,186 mmol, 3,0 eq) seguido de bromuro de propargilo (80 % en tolueno) (7,28 μL, 0,0681 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10 % como el disolvente de elución. La purificación adicional por HPLC prep utiliza un gradiente de acetonitrilo/agua al 10-90 % para obtener 2-[5-cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida como una película delgada amarilla (6,9 mg, 21 %). LCMS (m/e) 523 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,10 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 1,6 y 8,0 Hz), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,99 (bs, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 3,36 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 3H), 2,63 (d, 3H, J = 5,3 Hz), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 2H), 2,14 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 1,70-1,60 (m, 2H).
- 15 Ejemplo 288. 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida
- Se aisló el producto como un subproducto a partir de la síntesis de 2-[5-cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida (Ejemplo 287). El material se aisló como una espuma amarilla (5,7 mg, 16 %). LCMS (m/e) 561 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 1,5 y 8,0 Hz), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,35-7,17 (m, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,97 (bs, 1H), 4,06 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 3,36 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 3,50-2,99 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,53-2,44 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,14 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 1,97 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 1,70-1,59 (m, 2H).
- 20 Ejemplo 289. 2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida
- Se preparó 2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida a partir de 2-[2-(10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida y cloruro de acetilo de una manera análoga al Ejemplo 282. El producto se aisló como un aceite amarillo (25,3 mg, 77 %). LCMS (m/e) 527 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz,) rotómero mayor δ 9,09 (s, 1H), (d, 1H, J = 9,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,63-7,53 (s, 1H), 7,42-7,20 (m, 3H), 7,18-6,92 (m, 2H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,45-3,22 (m, 3H), 3,18-2,92 (m, 2H), 2,65 (d, 3H, J = 2,3 Hz), 2,04 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 2H).
- 25 Ejemplo 290. 2-[4-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il]-2,2,2-trifluoro-etanona
- Se disolvieron 1-(4-Amino-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0,709 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (275 mg, 0,775 mmol, 1,1 eq) en IPA (15 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (194 μL, 0,775 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 4 horas. Después, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (30 ml) y
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

se lavó con NaHCO₃ saturado (30 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-85 % como el disolvente de elución para obtener 2-{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-feniloamino)-pirimidin-2-ilamino]-10-azatriciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il}-2,2,2-trifluoro-etanona como un sólido blanco (282 mg, 66%). P.F. = 221-223 °C; LCMS (m/e) 603 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) rotómero mayor δ 8,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,53-6,45 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,96-3,83 (m, 5H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 6H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H).

10 Ejemplo 291. N-(2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida

15 Se preparó N-(2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenilo)-metanosulfonamida a partir de 1-(4-amino-10-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 290. El producto se aisló como una espuma de amarilla pálida (263 mg, 64 %). LCMS (m/e) 581 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) rotómero mayor δ 7,96 (s, 1H), 7,70-62 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,25-7,05 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

20 Ejemplo 292. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

25 Se preparó N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida a partir de 1-(4-amino-10-aza-triciclo [6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 290. El producto se aisló como una espuma blanca en forma de una mezcla de diastereómeros (429 mg, 69 %). LCMS (m/e) 587 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) rotómero mayor δ 7,93 (s, 1H), 7,42-7,24 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 5,46-5,35 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,98-3,76 (m, 2H), 3,60-3,30 (m, 3H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 4H).

35 Ejemplo 293. N-((1R,2R)-2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

40 Se preparó N-((1R,2R)-2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida a partir de N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 285. El producto se aisló como una espuma amarilla pálida (336 mg, 99 %). LCMS (m/e) 491 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) mezcla de diastereómeros δ 7,92 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,89 (s, 1H), 5,6-5,35 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 1H), 3,07-2,90 (m, 4H), 2,86-2,75 (m, 5H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,42-1,10 (m, 4H).

45 Ejemplo 294. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

50 Se preparó N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida a partir de N-((1R,2R)-2-[2-(10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida y cloruro de metanosulfonilo de una manera análoga al Ejemplo 278. El producto se aisló como una espuma blanca en forma de una mezcla de diastereómeros (14,79 mg, 42 %). LCMS (m/e) 569 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,43-7,23 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 3H), 3,30-2,96 (m, 5H), 2,79 y 2,77 (singletes diastoméricos, 3H), 2,55 y 2,52 (singletes diastoméricos, 3H), 2,30-2,13 (m, 4H), 1,95-1,70 (m, 4H), 1,45-1,28 (m, 4H).

55 Ejemplo 295. N-((1R,2R)-2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

60 Se colocó N-((1R,2R)-2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (35 mg, 0,0713 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió trietilamina (21,6 mg, 0,214 mmol), 30,0 μL, 3,0 eq) seguido de cloruro de acetilo (6,67 mg, 0,0856 mmol, 6,04 μL, 1,2 eq). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-6 % como el disolvente de elución para obtener N-((1R,2R)-2-[2-(10-acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como una espuma blanca en forma de una mezcla de diastereómeros (32,88 mg, 86 %). LCMS (m/e) 533 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) mezcla de diastómeros δ 7,90 (s, 1H), 7,50-7,23 (m, 1H), 7,20-6,80 (m,

65

2H), 5,80-5,40 (m, 2H), 4,38-4,07 (m, 1H), 4,00-3,70 (m, 2H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,30-1,20 (m, 14H).

5 Ejemplo 296. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-Isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

10 Se colocó N-((1R,2R)-2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (77 mg, 0,157 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y ácido acético (0,25 ml). Se añadió acetona (13,6 mg, 0,235 mmol, 17,2 μ L, 1,5 eq) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (7,0 mg, 0,188 mmol, 1,2 eq) y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Después, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC prep utiliza un gradiente de acetonitrilo/agua al 0-40 % como disolvente de elución para obtener N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(10-Isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como una mezcla de diastereómeros en forma de una espuma naranja (14,63 mg, 17 %). LCMS (m/e) 533 (M+1); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz), 6,90 (bs, 1H), 5,49 (bs, 1H), 5,39-5,33 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 4H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,42-1,25 (m, 4H), 0,94 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz).

20 Ejemplo 297. 2-[2-[3-Bromo-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

25 297a) Se colocó 1-(4-Amino-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (20 mg, 0,0204 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) y ácido acético (0,1 ml). Se añadió NBS. La reacción se agitó durante 30 min. y después se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0-8 % como el disolvente de elución para obtener 1-(4-amino-3-bromo-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en forma de una película amarilla (14,82 mg, 58 %). LCMS (m/e) 363 (M+1); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,18 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 8,34$ Hz), 4,25-4,10 (m, 1H), 4,03 (bs, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,30-1,90 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

35 297b) Se disolvieron 1-(4-Amino-3-bromo-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-10-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (76 mg, 0,209 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (68,4 mg, 0,230 mmol, 1,1 eq) en IPA (2 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (57,5 μ L, 0,230 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 4 horas. Después, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de $\text{EtOAc}/\text{hexal}$ 0-50 % como el disolvente de elución para obtener 2-[2-[3-bromo-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideco-2,4,6-trien-4-ilamino]-5-Cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma amarilla pálida (24,99 mg, 19 %). LCMS (m/e) 623 (M+1); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) rotómero mayor δ 11,03 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,55-7,26 (m, 4H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,30-6,20 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H, $J = 5,3$ y 13,5 Hz), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 2H).

45 Ejemplo 298. N-[2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-metanosulfonamida

50 298a) Se enfrió diamina de etileno (2,99 g, 49,8 mmol, 2,05 ml, 1,5 eq.) en THF (200 ml) a 0 °C y se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (6,08 g, 33,2 mmol, 3,80 ml, 1,0 eq.). Se formó un precipitado y la reacción se agitó durante 5 minutos antes de NEt_3 y se añadió cloruro de mesilo simultáneamente a través de dos jeringas. Después de 5 minutos, el enfriamiento externo se eliminó y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. Después, la reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (150 ml) y NaHCO_3 saturado (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron a presión reducida en gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco) utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 %, seguido de MeOH/EtOAc al 0-20 % como disolvente de elución para obtener -[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-etil]-metanosulfonamida como un sólido blanco (763 mg, 8 %). P.F. = 186-187 °C; LCMS (m/e) 285 (M+1); RMN ^1H (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8,18 (s, 1H), 7,92 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 7,17 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 3,49 (dt, 2H, $J = 6,1$ y 6,2 Hz), 3,16 (dt, 2H, $J = 6,2$ y 6,3 Hz), 2,92 (s, 3H).

60 298b) Se disolvieron 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (90,9 mg, 0,478 mmol) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-etil]-metanosulfonamida (150 mg, 0,526 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (132 μ L, 0,526 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 150 °C en un microondas durante 6 horas. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0-10 % como el disolvente de elución para obtener N-[2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-

etil)-metanosulfonamida como un sólido blanco (90 mg, 43 %). P.F= 146 °C; LCMS (m/e) 439 (M+1); RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,82-2,73 (m, 4H), 2,57-2,40 (m, 6H) 1,00 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

5 Ejemplo 299. N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-metanosulfonamida

10 Se preparó N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-metanosulfonamida a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N-[2-(2,5-dicloropirimidin-4-ilamino)-etil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 298. El producto se aisló como un sólido blanco (34 mg, 21 %). P.F= 92-95 °C; LCMS (m/e) 469 (M+1); RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J= 8,6 Hz), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,89 (s, 3H) 2,79-2,71 (m, 4H), 2,65-2,54 (m, 6H).

15 Ejemplo 300. N-[2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-etil]-metanosulfonamida

20 300a) Se enfrió 1,2-Diaminopropano (2,00 g, 27,03 mmol, 2,30 ml, 1,5 eq.) en THF (100 ml) a 0 °C y se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (3,30 g, 18,02 mmol, 2,06 ml, 1,0 eq.). Se formó un precipitado y la reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se añadiesen NEt₃ y cloruro de mesilo simultáneamente a través de dos jeringas. Después de 5 minutos, se eliminó el enfriamiento externo y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. A continuación, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y NaHCO₃ sat. (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron a presión reducida en gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco) utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10 % como el disolvente de elución para obtener N-[2-(4-ilamino-2,5-dicloro-pirimidin)-1-metil-etil]-metanosulfonamida como un sólido blanco (1,75 g, 32 %). P.F= 160 °C; LCMS (m/e) 299 (M+1); RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 8,20 (s, 1H), 7,94-7,77 (m, 1H), 7,23-7,07 (m, 1 H), 3,65 (m, 1H), 3,42-3,3 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,11 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 300b) Se disolvieron 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (86,7 mg, 0,456 mmol, 1,0 eq) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-1-metil-etil]-metanosulfonamida (150 mg, 0,502 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (126 µl, 0,502 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 140 °C en un microondas durante 90 minutos. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice en amina terminada utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 % como el disolvente de elución para obtener N-[2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-etil]-metanosulfonamida como una espuma blanca (45 mg, 22 %). LCMS (m/e) 453 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,93 (s, 1H), 5,72-5,62 (m, 1H), 5,41-5,31 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,55-3,43 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,74-2,60 (m, 4H), 2,60 (q, 2H, J= 6,9 Hz), 1,32 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,12 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

40 Ejemplo 301. N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-1-metil-etil)-metanosulfonamida

45 Se preparó N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-1-metil-etil)-metanosulfonamida a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-1-metil-etil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 300. El producto se aisló como un sólido blanco (96 mg, 58 %). LCMS (m/e) 483 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (s, 1H), 5,70-5,62 (m, 1 H), 5,40-5,31 (m, 1 H), 3,55 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H) 2,90 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 6H), 1,31 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

50 Ejemplo 302. N-[2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil]-metanosulfonamida

55 302a) Se colocó 1,2-Diaminopropano (1,00 g, 13,5 mmol, 1,15 ml, 1,1 eq.) en CH₂Cl₂ (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de mesilo (1,40 g, 12,3 mmol, 0,95 ml, 1,0 eq.) durante un período de cinco minutos seguido de trietilamina (3,72 g, 36,9 mmol), 5,17 ml, 3,0 eq.). La reacción se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica, utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-15 % como el disolvente de elución para obtener N-(2-amino-propil)-metanosulfonamida como un aceite incoloro, claro (504 mg, 27 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,17-3,03 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,12 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

60 302b) Se enfrió N-(2-amino-propil)-metanosulfonamida (325 mg, 2,14 mmol, 1,5 eq.) en THF (20 ml) a 0 °C y se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (261 mg, 1,43 mmol, 162 µl, 1,0 eq.). La reacción se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió NEt₃ (711 mg, 7,04 mmol, 516 µl, 4,9 eq). Después de 5 minutos, se eliminó el enfriamiento externo y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A continuación, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml) y NaHCO₃ sat. (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml).

Las capas orgánicas combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron a presión reducida en gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco) utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10 % como el disolvente de elución para obtener N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-propil]metanosulfonamida como un sólido blanco (365 mg, 85 %). P.F.= 160 °C; LCMS (m/e) 299 (M+1); RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 8,18 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,21-3,05 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

302c) Se preparó N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil)-metanosulfonamida a partir de 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-propil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 300b. El producto se aisló como una espuma rosa pálido (84 mg, 41 %). LCMS (m/e) 453 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,90 (s, 1H), 5,30-5,17 (m, 2H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,33-2,86 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,72-2,60 (m, 5H), 2,59 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 1,37 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 1,12 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 303. N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propil)-metanosulfonamida

Se preparó N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-propil)-metanosulfonamida a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-propil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 302. El producto se aisló como una espuma blanca (117 mg, 71 %). LCMS (m/e) 483 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (s, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 5,22 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,80-2,68 (m, 6H), 1,36 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 304. N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1,1-dimetil-etil)-metanosulfonamida

304a) Se enfrió 2-metil-propano-1,2-diamina (2,38 g, 27,03 mmol, 2,83 ml, 1,5 eq.) en THF (100 ml) a 0 °C y se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (3,30 g, 18,02 mmol, 2,06 ml, 1,0 eq.). La reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se añadiesen simultáneamente NEt₃ (6,5 ml) y cloruro de mesilo (3,08 g, 27,03 mmol, 2,08 ml, 1,5 eq.) a través de dos jeringas. Después de 5 minutos, se eliminó el enfriamiento externo y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. A continuación, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y NaHCO₃ sat. (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron a presión reducida en alúmina básica. La purificación por cromatografía en alúmina básica (cargada en seco) utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-50 % como el disolvente de elución para obtener N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-1,1-dimetil-etil]-metanosulfonamida como un sólido amarillo pálido (3,60 g, 64 %). P.F.= 143-145 °C; LCMS (m/e) 313 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 6,43-6,32 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,74 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,10 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

304b) Se disolvieron 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (86,7 mg, 0,456 mmol, 1,0 eq), N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-1,1-dimetil-etil]-metanosulfonamida (157 mg, 0,502 mmol, 1,1 eq), y 10-canforsulfónico (116 mg, 0,502 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml) y se calentó a 120 °C en un microondas durante 60 minutos. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 % como el disolvente de elución para obtener N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1,1-dimetil-etil)-metanosulfonamida como un rosa (73 mg, 34 %). P.F.= 118-121 °C; LCMS (m/e) 467 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,98 (s, 1H), 5,82-5,72 (m, 2H), 3,65 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 2,94 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,73-2,55 (m, 4H), 2,58 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 1,44 (s, 6H), 1,11 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 305. N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-1,1-dimetil-etil)-metanosulfonamida

Se preparó N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-1,1-dimetil-etil)-metanosulfonamida a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-1,1-dimetil-etil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 304. El producto se aisló como una espuma blanca (120 mg, 71 %). LCMS (m/e) 497 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,96 (s, 1H), 5,80-5,71 (m, 2H), 3,65 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 3,55 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,38 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 4H), 2,80-2,68 (m, 6H), 1,45 (s, 6H).

Ejemplo 306. N-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-propil)-metanosulfonamida

306a) Se colocó 2-metil-propano-1,2-diamina (2,00 g, 22,7 mmol, 2,38 ml, 1,1 eq.) en CH₂Cl₂ (100 ml). Se añadió cloruro de mesilo (2,35 g, 20,7 mmol, 1,59 ml, 1,0 eq.) durante un período de cinco minutos seguido de trietilamina (6,27 g, 62,1 mmol, 8,71 ml, 3,0 eq.). La reacción se agitó durante 30 minutos y a continuación se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-15 % como disolvente de elución para obtener N-(2-amino-2-metil-propil)-metanosulfonamida como un sólido blanco (1,15 g, 33 %). LCMS (m/e) 167 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,98 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

306b) Se enfrió N-(2-amino-2-metil-propil)-metanosulfonamida (1,15 g, 6,90 mmol, 1,2 eq.) en THF (20 ml) a 0 °C y se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (1,05 g, 5,75 mmol, 656 µl, 1,0 eq.). La reacción se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió NEt₃ (2,07 ml). Después de 5 minutos, se eliminó el enfriamiento externo y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (150 ml) y NaHCO₃ sat. (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron a presión reducida en alúmina básica. La purificación por cromatografía en alúmina básica (cargada en seco) utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-60 % como el disolvente de elución para obtener N-[2-(4-ilamino-2,5-dicloro-pirimidin)-2-metil-propil]-metanosulfonamida como un sólido blanco (868 mg, 48 %). P.F= 156-158 °C; LCMS (m/e) 313 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 5,57 (bs, 1H), 5,25-5,16 (m, 1H), 3,54 (d, 2H, J= 6,8 Hz), 3,00 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

306c) Se disolvieron 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (76 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq), N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-propil]-metanosulfonamida (119 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq), y ácido 10-canforsulfónico (88 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml) y se calentó a 120 °C en un microondas durante 40 minutos. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice de amina terminada utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 % como el disolvente de elución para obtener N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-2-metil-propil)-metanosulfonamida como una espuma blanca (107 mg, 63 %). LCMS (m/e) 497 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,87 (s 1H), 5,93-5,79 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,47 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,38 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,81-2,68 (m, 6H), 1,50 (s, 6H).

Ejemplo 307. N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-propil}-metanosulfonamida

Se preparó N-(2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-propil)-metanosulfonamida a partir de 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-propil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 306. El producto se aisló como una espuma blanca (22 mg, 10 %). LCMS (m/e) 467 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,93 (s 1H), 5,95-5,80 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,47 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 4H), 2,59 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,50 (s, 6H), 1,12 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 308. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-5,N-dimetil-benzamida

308a) Se disolvió 5-Metil anhídrido isatoico (10,1 g, 57,2 mmol) en 100 ml de THF y se trató con una solución (acuosa o THF) de metilamina (120 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró al vacío y se mezcló con benceno. La trituración de éter dos veces proporcionó 2-amino-5,N-dimetil-benzamida (5,25 g, 56 %). P.F= 122-123 °C; LCMS (m/e) 165 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,15 (s, 2H), 2,71 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 2,15 (s, 3H).

308b) Se combinaron 2-amino-5,N-dimetil-benzamida (2,0 g, 12,2 mmol), carbonato de potasio (2 eq) o diisopropiletilamina (2 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (2,24 g, 12,2 mmol) en DMF o NMP (25 ml) y se calentó a 50-100 °C hasta que la HPLC indicó el consumo de los materiales de partida. La reacción puede concentrarse al vacío o repartirse directamente entre agua y diclorometano. El producto se extrajo, se secó y se concentró para proporcionar el material crudo, que se cromatografió a continuación en gel de sílice (acetato de etilo: hexanos) para proporcionar 2-(4-ilamino-2,5-dicloro-pirimidin)-5,N-dimetil-benzamida (5,25 g, 56 %) como un sólido amarillo claro. P.F= 192-210 °C; LCMS (m/e) 311 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,02 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 2,80 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 2,34 (s, 3H).

308c) Se disolvieron 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (76 mg, 0,34 mmol) y 2-(2,5-dicloro pirimidin-4-ilamino)-5,N-dimetil-benzamida (120 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (95 µl, 0,38 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 130 °C en un microondas durante 20 minutos. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 % como el disolvente de

- 5 elución para obtener 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-5,N-dimetil-benzamida como un sólido amarillo (99,4 mg, 59 %). P.F= 210-212 °C; LCMS (m/e) 495 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,87 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,23-6,10 (m, 1H), 3,54 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,02 (d, 3H, J = 5,0 Hz), 2,96-2,84 (m, 5H), 2,80-2,66 (m, 6H), 2,36 (s, 3H).
- 10 Ejemplo 309. 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina
- 15 Se preparó 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina de una manera análoga al Ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido blanquecino (137 mg, 75 %), p.f ° 144-146 °C; LCMS (m/e) 539 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,25 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,54 (bs, 1H), 6,52-6,46 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,54 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,94-2,87 (m, 4H), 2,78-2,68 (m, 6H),
- 20 Ejemplo 310. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico
- 25 Se preparó amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino) biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma naranja (144 mg, 87 %). LCMS (m/e) 483 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,36-6,27 (m, 2H), 5,56 (bs, 1H), 5,37 (bs, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,54 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 5H), 2,80-2,65 (m, 6H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 3H).
- 30 Ejemplo 311. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 35 311a) Análogo al Ejemplo 308a, se preparó 2-amino-3-fluoro-N-metil-benzamida a partir de 3-fluoro anhídrido isatoico con un rendimiento del 90 %. LCMS (m/e) 169 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,12 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 2,73 (d, 3H, J = 4,5 Hz).
- 40 311b) Análogo al Ejemplo 308b, se preparó 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida con un rendimiento del 36 %. P.F= 226-228 °C; LCMS (m/e) 315 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,79 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 2,72 (d, 3H, J = 4,5 Hz).
- 45 311c) Se preparó 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (52 mg, 31 %). LCMS (m/e) 499 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,70 (bs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,10-6,0 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,90 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,89-2,60 (m, 10H).
- 50 Ejemplo 312. 3-Cloro-2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida
- 55 312a) Análogo al Ejemplo 308a, se preparó 2-amino-3-cloro-N-metil-benzamida a partir de 3-cloro anhídrido isatoico con un rendimiento del 31 %, P.F= 148-152 °C; LCMS (m/e) 185 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,35 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,55 (m, 3H), 2,74 (d, 3H, J = 4,5 Hz).
- 60 312b) Análogo al Ejemplo 308b, se preparó 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida con un rendimiento del 32 %, P.F= 213-215 °C; LCMS (m/e) 331 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,62 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,44 (m, 1H), 2,67 (d, 3H, J = 4,5 Hz).
- 65 312c) Se preparó 3-Cloro-2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-cloro-N-metil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (25 mg, 14 %). LCMS (m/e) 515 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,03-5,93 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,76-2,60 (m, 12H).

Ejemplo 313. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,N-dimetil-benzamida

5 313a) Análogo al Ejemplo 308a, se preparó 2-amino-3,N-dimetil-benzamida a partir de 3-metilo anhídrido isatoico con un rendimiento del 47 %. P.F= 128-131 °C; LCMS (m/e) 165 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,16 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,46 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 2,72 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 2,07 (s, 3H).

10 313b) Análogo al Ejemplo 308b, se preparó 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3,N-dimetil-benzamida con un rendimiento del 6 %. P.F= 220-224 °C; LCMS (m/e) 311 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 2,72 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 2,07 (s, 3H).

15 313c) Se disolvieron 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (76 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3,N-dimetil-benzamida (118 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq), y ácido 10-canforsulfónico (88 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml) y se calentó a 120 °C en un microondas durante 40 minutos, la reacción se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice de amina terminada utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 % como el disolvente de elución para obtener 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,N-dimetil-benzamida como una espuma amarilla pálida (50 mg, 30 %). LCMS (m/e) 495 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,89 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,75 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,73-2,62 (m, 6H), 2,27 (s, 3H).

25 Ejemplo 314. 3,5-Dicloro-2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

30 314a) Análogo al Ejemplo 308a, se preparó 2-amino-3,5-dicloro-N-metil-benzamida a partir de 3,5-dicloro anhídrido isatoico con un rendimiento del 31 %. P.F= 154-161 °C; LCMS (m/e) 218 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,49 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1 H), 6,65 (s, 2H), 2,74 (d, 3H, J = 4,5 Hz).

35 314b) Análogo al Ejemplo 308b, se preparó 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3,5-dicloro-N-metil-benzamida con un rendimiento del 32 %. P.F= 202-206 °C; LCMS (m/e) 365 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,62 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1 H), 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

40 314 c) Se preparó 3,5-Dicloro-2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3,5-dicloro-N-metil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 303c. El producto se aisló como una espuma blanquecina (47 mg, 25 %). LCMS (m/e) 549 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,01-5,92 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,92-2,84 (s, 2H), 2,81-2,65 (m, 8H), 2,75 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Ejemplo 315. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-N-metil-benzamida

45 315a) Análogo al Ejemplo 308a, se preparó 2-amino-3-metoxi-N-metil-benzamida a partir de 3-cloro anhídrido isatoico con un rendimiento del 31 %. P.F= 128-130 °C; LCMS (m/e) 180 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,12 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,51 (m, 1H), 6,12 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,74 (d, 3H, J = 4,5 Hz).

50 315b) Análogo al Ejemplo 308a, se preparó 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida-3-metoxi con un rendimiento del 17 %. P.F = 200-206 °C; LCMS (m/e) 327 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,38 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,69 (d, 3H, J = 4,5 Hz).

55 315c) Se preparó 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-N-metil-benzamida a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 313c. El producto se aisló como una espuma amarilla (64 mg, 37 %). LCMS (m/e) 511 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85 (s, 1 H), 6,04-5,96 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 8H), 2,75 (d, 3H, J = 4,1 Hz).

60 Ejemplo 316. 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

65

Se preparó 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina a partir de 2-(1H-pirazol-1-il)anilina, 2,4,5-tricloropirimidina, y 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina de una manera análoga al Ejemplo 308. El producto se aisló como una espuma blanca (108 mg, 65 %). LCMS (m/e) 490 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,20 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,41-7,14 (m, 5H), 7,10-6,90 (m, 2H), 6,54-6,50 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 4H), 2,80-2,69 (m, 6H).

Ejemplo 317. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5,N-trimetil-benzamida

Se preparó 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5,N-trimetil-benzamida a partir de 3,5-dimetil anhídrido isotoico, 2,4,5-tricloropirimidina, y 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina de una manera análoga al Ejemplo 308. El producto se aisló como una espuma amarilla (95 mg, 55 %). LCMS (m/e) 509 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,88 (s, 3H), 2,87 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,75 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,72-2,62 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 318. *trans*-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexanol

318a) Se añadió tetrahidrofurano (100 ml) a clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol racémico (4,28 g, 28,2 mmol) y carbonato de potasio (12,1 g, 88 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de que se añadiese 2,4,5-tricloropirimidina (2 ml, 17,4 mmol). Después de 3 horas, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa acuosa se extrajo y los extractos combinados se secaron y se concentraron al vacío. El producto crudo se recogió en acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico al 10 % en peso/v, a continuación con bicarbonato de sodio, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar *rel*-(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexanol (2,27 g, 50 %) como un sólido blanco. P.F= 139-142 °C; LCMS (m/e) 262 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 68 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (m, 3H).

318b) Se disolvieron 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (76 mg, 0,34 mmol) y *trans*-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexanol (100 mg, 0,38 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (95 µl, 0,38 mmol, 1,1 eq) y la reacción se calentó a 140 °C en un microondas durante 2,5 horas. La reacción se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con una NaHCO₃ sat (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 % como el disolvente de elución para obtener *trans*-2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexanol como una espuma rosa (42 mg, 28 %). LCMS (m/e) 446 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,78 (s, 1H), 5,17 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,81-2,65 (m, 6H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,45-1,10 (m, 5H).

Ejemplo 319. *trans*-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanol

Análogo al Ejemplo 318b, se preparó *trans*-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida a partir de 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d]azepin-7-ilamina y *trans*-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexanol con un rendimiento del 35 % como una espuma. LCMS (m/e) 416 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,7-3,2 (m, 10H), 2,14 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,2-1,5 (m, 8H).

Ejemplo 320. 5-Cloro-N*2*-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

Se preparó 5-Cloro-N*2*-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina a partir 3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina de una manera análoga al Ejemplo 318b. El producto se aisló como un sólido amarillo pálido (60 mg, 37 %). 54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 4H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 4H), 3,03-2,95 (m, 4H), 2,77 (s, 3H).

Ejemplo 321. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

- Se preparó amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico a partir de 3-metanosulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-bicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 318b. El producto se aisló como un sólido blanco (38 mg, 26 %). P.F= 250-251 °C; LCMS (m/e) 503 (M+1); RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) 8,9,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 4H), 3,20-3,19 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H).
- 5
- 10 Ejemplo 322. 2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 322a) Se disolvió sal de ácido nítrico de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (1,0 g, 3,94 mmol) en acetona (100 ml) seguido de la adición de Cs₂CO₃ (3,84 g, 11,82 mmol, 3,0 eq) y bromuro de propargilo (80 % en tolueno) (463 µl, 4,33 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10 % como el disolvente de elución para obtener 7-nitro-3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina como un sólido amarillo (756 mg, 83 %). P.F= 122-125 °C; LCMS (m/e) 231 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,05-7,98 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 4H), 2,84-2,71 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 1H).
- 15
- 20
- 322b) Se disolvió 7-Nitro-3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (589 mg, 2,56 mmol) en acetato de etilo (80 ml) y etanol (30 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (2,88 g, 12,80 mmol, 5,0 eq) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con KF acuoso al 10 % (70 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida para obtener 3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina como un sólido amarillo (487 mg, 95 %). Se purificó una muestra analítica por HPLC prep utilizando un gradiente de de acetonitrilo/agua al 0-30 %. LCMS (m/e) 201 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,91 (d, 1H, J= 7,7 Hz), 6,52-6,46 (m, 2H), 3,43 (d, 2H, J= 2,3 Hz), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,78-2,64 (m, 4H), 2,24-2,19 (m, 1H).
- 25
- 30
- 322c) Se preparó 2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida a partir 3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N metil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 318b. El producto se aisló como un sólido amarillo (26 mg, 13 %). P.F= 223-225 °C; LCMS (m/e) 461 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,07 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,89 (s, 1 H), 6,30-6,15 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,05 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,98-2,87 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 4H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,20-2,17 (m, 1H).
- 35
- 40 Ejemplo 323. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico
- Se preparó amida del ácido (2-*exo*, 3-*exo*)-3-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico a partir 3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y amida del ácido (2-*exo*, 3-*exo*)-3-(2, 5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-bicyclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 322. El producto se aisló como una espuma naranja (123 mg, 53 %). LCMS (m/e) 463 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,7,35-7,23 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,38-6,26 (m, 2H), 5,62-5,55 (m, 1 H), 5,45-5,37 (m, 1 H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 4H), 2,80-2,68 (m, 4H), 2,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,26 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 2,22 (s, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H).
- 45
- 50
- Ejemplo 324. 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina
- Se preparó 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina a partir 3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2- metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina de una manera análoga al Ejemplo 322. El producto se aisló como un sólido amarillo pálido (120 mg, 46 %). P.F= 151-152 °C; LCMS (m/e) 519 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,27 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,21-3,15 (m, 4H), 2,98-2,89 (m, 4H), 2,82-2,70 (m, 4H), 2,25-2,21 (m, 1H).
- 55
- 60
- Ejemplo 325. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 65

- 5 Se preparó N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida a partir de 3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N - [(1R,2R)-2-(2,5-dicloro pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 322. El producto se aisló como un sólido amarillo pálido (90 mg, 36 %). P.F= 193-196 °C; LCMS (m/e) 503 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,82 (s, 1H), 5,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,38-5,32 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,45 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,83-2,71 (m, 4H), 2,28-2,18 (m, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 4H).
- 10 Ejemplo 326. N-{2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida
- 15 Se preparó N-{2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida a partir de 3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil] metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 322. El producto se aisló como una espuma naranja (55 mg, 22 %). LCMS (m/e) 497 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,697-6,91 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 6H), 2,24 (s, 1H).
- 20 Ejemplo 327. Dimetilamida del ácido 7-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico
- 25 327a) Se disolvió sal de ácido nítrico de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (100 mg, 0,394 mmol) en CH₂Cl₂ y se añadió trietilamina (119 mg, 166 µl, 1,182 mmol, 3, 0 eq) seguido de cloruro de carbamoilo (46,4 mg, 39,7 µl, 0,433 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-5 % como el disolvente de elución para obtener dimetilamida del ácido 7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico como un aceite naranja claro (88 mg, 85 %). LCMS (m/e) 264 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,01-7,95 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,45-3,39 (m, 4H), 3,11-3,04 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).
- 30 327b) Se colocó dimetilamida del ácido 7-Nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (82 mg, 0,312 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió paladio al 10 % en carbono (8, 2 mg). La reacción se hidrogenó a 40 psi durante 1 hora. La mezcla se filtró a continuación a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener dimetilamida del ácido 7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico como una película delgada clara (72 mg, 100 %). LCMS (m/e) 234 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,91 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,58-6,49 (m, 2H), 3,75 (bs, 2H), 3,42-3,34 (m, 4H), 2,93-2,82 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).
- 35 327c) Se disolvieron dimetilamida del ácido 7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (80 mg, 0,343 mmol, 1,0 eq) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (112 mg, 0,378 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (94,5 µl, 0,378 mmol, 1, 1 eq) y la reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 10 minutos. La reacción se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en alúmina básica utiliza un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10 % como el disolvente de elución para obtener dimetilamida del ácido 7-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoilfenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico como una espuma amarilla (137 mg, 81 %). LCMS (m/e) 494 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,08 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,32-6,21 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,05 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,98-2,90 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).
- 40 45
- 50 Ejemplo 328. 2-[5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 55 328a) Se colocó sal de ácido nítrico de 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (2,01 g, 7,88 mmol, 1,0 eq), en THF (100 ml) y se añadió MP-carbonato(7,1 g). La reacción se agitó en un recipiente cerrado durante 1 hora y a continuación se añadió (S)-2-trifluorometil-oxirano (1,30 g, 11,59 mmol, 1,00 ml, 1,47 eq). El recipiente de reacción se cerró, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se filtró. La resina se lavó con CH₂Cl₂ (150 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-50 % como el disolvente de elución para obtener (S)-1,1,1-trifluoro-3-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo [d]azepin-3-il)-propan-2-ol como un sólido naranja (2,27 g, 95 %). P.F= 82-85 °C; LCMS (m/e) 305 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06-7,99 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 2H), 3,15-2,97 (m, 4H), 2,96-2,81 (m, 3H), 2,81-2,67 (m, 3H).
- 60 El enantiómero R se produjo de manera similar.
- 65 328b) Se colocó (S)-1,1,1-trifluoro-3-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-propan-2-ol (582 mg, 1,91 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml) y se añadió paladio en carbono al 10 % (58 mg). La reacción se hidrogenó a 25 psi

durante 30 minutos. La mezcla se filtró a continuación a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener (S)-3-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol como un sólido amorfo verde (525 mg, 100 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,90 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,53-6,39 (m, 2H), 4,49-4,35 (m, 1H), 4,12-3,93 (m, 1H), 3,63-3,47 (m, 2H), 2,96-2,75 (m, 6H), 2,75-2,60 (m, 4H).

5

El enantiómero R se produjo de manera similar.

10

15

20

328c) Se disolvieron (S)-3-(7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (96 mg, 0.350 mmol, 1,0 eq), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (115 mg, 0,385 mmol, 1,1 eq), y ácido 10-canforsulfónico (89 mg, 0,385 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml) y se calentó a 120 °C en un microondas durante 40 minutos. La reacción se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice de amina terminada utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 % como el disolvente de elución para obtener 2-{5-cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida como un sólido amarillo pálido (101 mg, 54 %). LCMS (m/e) 535 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,09 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,21 (bs, 1H), 4,42 (bs, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,05 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 3,00-2,80 (m, 7H), 2,78-2,64 (m, 3H).

25

30

Ejemplo 329. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

Se preparó N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida a partir de (S)-3-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 328. El producto se aisló como una espuma de color amarillo pálido (88 mg, 44 %). LCMS (m/e) 577 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,37-7,25 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,82 (s, 1H), 5,41 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,03-2,79 (m, 7H), 2,81 (s, 3H), 2,78-2,65 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 4H).

35

40

Ejemplo 330. (S)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol

Se preparó (S)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol a partir de (S)-3-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina de una manera análoga al Ejemplo 328. El producto se aisló como un sólido blanco (179 mg, 86 %). P.F= 170-172 °C; LCMS (m/e) 593 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,50-4,32 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 4H), 2,97-2,79 (m, 7H), 2,77-2,67 (m, 3H).

45

50

55

Ejemplo 331. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico

Se preparó amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico a partir de (S)-3-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol y amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 328. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros como un sólido blanco (60 mg, 32 %). LCMS (m/e) 539 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) mezcla de diastereómeros δ 7,88 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,92-6,83 (m, 2H), 5,56-5,48 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,38 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,03-2,80 (m, 7H), 2,80-2,64 (m, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,37-2,35 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 4H).

60

65

Ejemplo 332. 2-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

Se preparó 2-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida a partir de (R)-3-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 328. El producto se aisló como una espuma blanca (36 mg, 24 %). LCMS (m/e) 553 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,15-6,05 (m, 1H), 4,40 (bs, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 2,94 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,91-2,60 (m, 10H).

Ejemplo 333. (R)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol

5 Se preparó (R)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol a partir de (R)-3-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina de una manera análoga al Ejemplo 328. El producto se aisló como un sólido blanco (85 mg, 52 %). P.F= 174-175 °C; LCMS (m/e) 593 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,24 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,50-4,32 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 4H), 2,97-2,79 (m, 7H), 2,77-2,67 (m, 3H).

Ejemplo 334. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

15 Se preparó amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico a partir de (R)-3-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol y amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 328. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros como un sólido blanco (70 mg, 48 %). P.F= 224-225 °C; LCMS (m/e) 537 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) mezcla de diastereómeros δ 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,60-5,53 (m, 1H), 5,36-5,29 (m, 1H), 4,38 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 8H), 2,78-2,65 (m, 3H), 2,49 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 2,26 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 1,68-1,63 (m, 1H).

25 Ejemplo 335. 2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

30 335a) Se disolvió (S)-3-(7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (238 mg, 0,783 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) y se añadió una dispersión al 60 % de NaH (68,9 mg, 1,72 mmol, 2,2 eq). La reacción se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió yoduro de metilo (243 mg, 1,72 mmol, 107 µl, 2,2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y a continuación se enfrió con agua (25 ml). El producto se extrajo en CH₂Cl₂ (25 ml) y la capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-60 % como el disolvente de elución para obtener 7-nitro-3-(S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un aceite amarillo (171 mg, 69 %). LCMS (m/e) 319 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,03-7,97 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 4H), 2,86-2,76 (m, 6H).

El enantiómero R se produjo de manera similar.

40 335b) Se colocó 7-Nitro-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (171 mg, 0,538 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml) y se añadió paladio en carbono al 10 % (17 mg). La reacción se hidrogenó a 25 psi durante 30 minutos. La mezcla se filtró a continuación a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener 3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina como un sólido amorfo verde (113 mg, 73 %). LCMS (m/e) 289 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,89 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,51-6,45 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,63-3,52 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 6H), 2,78-2,69 (m, 4H).

El enantiómero R se produjo de manera similar.

50 335c) Se preparó 2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida a partir de 3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 328c. El producto se aisló como un sólido amarillo (57 mg, 26 %). P.F= 160-162 °C; LCMS (m/e) 549 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,08 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,06 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 4H).

Ejemplo 336. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

60 Se preparó N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida a partir de 3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida de una manera análoga al Ejemplo 335. El producto se aisló como un sólido amarillo pálido (53 mg, 27 %). P.F= 175-177 °C; LCMS (m/e) 591 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,86 (s, 1H), 5,46-5,36 (m, 2H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,30-3,20

(m, 1H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,87-2,72 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 4H).

Ejemplo 337. 5-Cloro-N⁴-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N²-[*(S)*-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il-pirimidina-2,4-diamina

Se preparó 5-Cloro-N⁴-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N²-[*(S)*-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il-pirimidina-2,4-diamina a partir de 3-*(S)*-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina de una manera análoga al Ejemplo 335. El producto se aisló como un sólido amarillo pálido (96 mg, 46 %). P.F= 146 °C; LCMS (m/e) 607 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,88 (m, 4H), 3,77-2,67 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 4H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,82-2,73 (m, 4H).

Ejemplo 338. Amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[3-*(S)*-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

Se preparó amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-{5-Cloro-2-[3-*(S)*-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico a partir de 3-*(S)*-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y amida del ácido (2-*exo*,3-*exo*)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 335. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros como un sólido blanco (44 mg, 24 %). P.F= 209-211 °C; LCMS (m/e) 551 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,89-6,80 (m, 2H), 6,38-6,30 (m, 2H), 5,61-5,53 (m, 1H), 5,42-5,32 (m, 1H), 4,38 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 4H), 2,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 2,26 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,65 (d, 1H, J = 9,1 Hz).

Ejemplo 339. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida

Se disolvieron 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (50 mg, 0,245 mmol, 1,0 eq), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida (84 mg, 0,270 mmol, 1,1 eq), y ácido 10-canforsulfónico (63 mg, 0,270 mmol, 1,1 eq) en IPA (3 ml) y se calentó a 120 °C en un microondas durante 1 hora. La reacción se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat (20 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice utiliza un gradiente de EtOAc/hex al 0-100 % como el disolvente de elución para obtener 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida como un sólido amarillo (87 mg, 74 %). P.F= 261-262 °C; LCMS (m/e) 479 (M+1); RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,55 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,82-8,69 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 340. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-benzamida

Se preparó 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-benzamida a partir de 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 339. El producto se aisló como un sólido amarillo (103 mg, 85 %). P.F= 277-278 °C; LCMS (m/e) 493 (M+1); RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,42 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,76-8,67 (m, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,18-4,07 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 341. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida

Se preparó 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida a partir de 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona y N-ciclopropil-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-benzamida de una manera análoga al Ejemplo 339. El producto se aisló como un sólido amarillo (83 mg, 69 %). P.F= 251-253 °C; LCMS (m/e) 491 (M+1); RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,52 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,78-8,68 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 0,77-0,70 (m, 2H), 0,64-0,59 (m, 2H).

Ejemplo 342. 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-benzamida

- 342a) Análogo al Ejemplo 38a, se preparó 2-amino-N-isopropil-benzamida a partir de anhídrido isoatoico y una amina de isopropilo con un rendimiento del 71 %. P.F= 142-143 °C; LCMS (m/e) 179 (M + 1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,93 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,50 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 1,13 (d, 6H, J = 6,6 Hz).
- 5 342b) Análogo al Ejemplo 308b, se preparó 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-isopropil-benzamida con un rendimiento del 48 %. P.F= 206-209 °C; LCMS (m/e) 325 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,60 (m, 1 H), 8,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 1,29 (d, 6H, J = 6,6 Hz).
- 10 342c) Análogo al Ejemplo 308c, se preparó 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-isopropil-benzamida con un rendimiento del 25 %. P.F= 186-189 °C; LCMS (m/e) 509 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,94 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,9-7,5 (m, 7H), 6,00 (s, 1H), 4,29 (m, 1 H), 3,4-3,6 (m, 5H), 2,6-3,0 (m, 9H), 1,95 (m, 1H), 1,27 (d, 6H, J = 5,1 Hz).
- 15 Ejemplo 343. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-etil-benzamida
- 343a) Análogo al Ejemplo 308a, se preparó 2-amino-N-etil-benzamida a partir de anhídrido isoatoico y una amina de etilo con un rendimiento del 64 %. P.F= 102-103 °C; LCMS (m/e) 187 (M+23); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,17 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,12 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,50 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,10 (d, 3H, J = 7,2 Hz).
- 20 343b) Análogo al Ejemplo 308b, se preparó 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-etil-benzamida con un rendimiento del 53 %. P.F= 182-186 °C; LCMS (m/e) 311 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,66 (m, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,21 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,54 (m, 2H), 1,29 (d, 3H, J = 7,3 Hz).
- 25 343c) Análogo al Ejemplo 308c, se preparó 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-etil-benzamida con un rendimiento del 38 %. P.F= 150-184 °C; LCMS (m/e) 495 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,10 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,08-7,24 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 3,7-4,0 (m, 5H), 3,54 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,7-3,0 (m, 5H), 1,28 (t, 3H, J = 7,3 Hz).
- 30 Ejemplo 344. 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-ciclopropil-benzamida
- 35 344a) Análogo al Ejemplo 308a, se preparó 2-amino-N-ciclopropil-benzamida a partir de anhídrido isoatoico y ciclopropilamina con un rendimiento del 84 %. P.F= 154-156 °C; LCMS (m/e) 199 (M+23); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,14 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,12 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,44 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).
- 40 344b) Análogo al Ejemplo 308b, se preparó 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropil-benzamida con un rendimiento del 68 %. P.F= 203-207 °C; LCMS (m/e) 323 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,63 (s, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,13 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,92 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).
- 45 344c) Análogo al Ejemplo 308c, se preparó 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-ciclopropil-benzamida con un rendimiento del 35 %. P.F= 165-180 °C; LCMS (m/e) 507 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,03 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 3H), 7,02-7,14 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,7-4,0 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,7-3,3 (m, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).
- 50 Ejemplo 345. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[(1R,8S)-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6,3,2,0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida y N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[(1S,8R)-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6,3,2,0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 55 345a) Los productos del Ejemplo 292, una mezcla de diastereómeros, se separaron mediante cromatografía en CO₂ de fluidos supercríticos quiral (MeOH al 20 %, Chiralcel OD-H, Flujo: 4 ml/min, presión 100 psi) para obtener N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[(1R,8S)-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6,3,2,0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida y N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[(1S,8R)-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6,3,2,0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida. LCMS (m/e) 587 (M+1) para ambos diastereómeros.
- 60 Ejemplo 351. 7-[4-(2-Acetil-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2- uno
- 65 351a) Se suspendieron clorhidrato de 1-(2-Amino-fenil)-etanona (1,72 g, 1,0 mmol) y NaHCO₃ (3,4 g, 4 mmol) en una mezcla de THF (4 ml) y EtOH (16 ml) antes de la adición de 2,4,5-tricloropirimidina (1,84 g, 1,0 mmol). La reacción se agitó durante 4 días, se filtró y se lavó con agua (10 x 10 ml) para dar -[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-

ilamino)-fenil]-etanona como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente..

5 351b) Se suspendieron 1-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-etanona (37,0 mg, 0,132 mmol) y 7-amino-1-metil-1,3,4,5 tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (27,7 mg, 0,146 mmol) en iPrOH (1,5 ml) antes de la adición de ~ 0,2 ml de HCl 4 N en dioxano. Esta mezcla se calentó en un reactor de microondas (recipiente cerrado) a 120 °C durante 40 min. Después de enfriarse con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con iPrOH (2 x 2 ml), agua (4 x 2 ml) y iPrOH (2 x 2 ml) para proporcionar el producto (44,7 mg, 78 %) como un polvo blanco que tenía las siguientes propiedades: P.F= 215-217 °C; LC/MS (ESI+): 436 (M + H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,79 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,1), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 2H).

15 Ejemplo 352. 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

15 Se suspendieron 3-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (36,0 mg, 0,109 mmol) y 7-amino-1-metil-1,3,4,5 tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (22,8 mg, 0,120 mmol) en iPrOH (1,5 ml) antes de la adición de ~ 0,2 ml de HCl 4 N en dioxano. Esta mezcla se calentó en un reactor de microondas (recipiente cerrado) a 120 °C durante 40 min. La mezcla se extrajo en DCM, se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado y la capa orgánica se secó haciéndola pasar a través de un tapón de Na₂SO₄. El filtrado resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM /gradiente de NH₄OH-MeOH al 5 %). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar un sólido que se trituró con éter (2 x 2 ml) y proporcionó el producto (37,1 mg, 70 %) como una espuma amarilla que tenía las siguientes propiedades: P.F= 145-160 °C; LC/MS (ESI+): 485 (M + H); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,1), 7,53 (d, 1H, J = 8,1), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,10 (br s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,83 (d, 3H, J = 5,0), 2,55 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,09 (m, 2H).

30 Ejemplo 353. Amida del ácido trans-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico

30 353a) Se disolvió éster terc-butílico del ácido trans-(2-Carbamoil-ciclohexilo) (246,5 mg, 1,02 mmol, *J. Molec. Cat. B: Enzymatic*, 2004, 29, 115-121) en DCM y se trató con TFA (5 ml). Después de 2 h, el disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se volvió a evaporar desde CHCl₃ para eliminar cualquier residuo de TFA. A este residuo se le añadió secuencialmente MeOH (3 ml), agua (1,5 ml), NaHCO₃ (171,2 mg, 2,04 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (224 mg, 1,22 mmol). Después de agitarse durante 40 h, la adición de agua (3 ml) dio un precipitado que se eliminó por filtración y se lavó con agua (5 x 2 ml) y éter (2 x 2 ml) para dar amida del ácido 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-trans-ciclohexanocarboxílico como un blanco sólido que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente..

40 353b) Se suspendieron amida del ácido 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-trans-ciclohexanocarboxílico (50,1 mg, 0,173 mmol) y 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (35,9 mg, 0,190 mmol) en iPrOH (2,0 ml) antes de la adición de ~ 0,2 ml de HCl 4 N en dioxano. Esta mezcla se calentó en un reactor de microondas (recipiente cerrado) a 120 °C durante 50 min. Después de enfriarse con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con iPrOH (1x1 ml), agua (4 x 2 ml) y éter (2 x 2 ml) para proporcionar el producto (63 mg, 82 %) como un polvo blanco que tenía las siguientes propiedades: P.F= 280-283 °C; LC/MS (ESI+): 443 (M + H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,6), 7,17 (d, 1H, J = 8,3), 7,06 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 8,6), 4,17 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,90 - 1,65 (m, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,40 - 1,15 (m, 3H).

50 Ejemplo 354. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-piperidin-1-il-benzamida

55 354a) A una solución de 2-amino-5-piperidin-1-il-benzamida (1,05g, 4,6 mmol, *Heterocyclic Comm.* 2001, 7, 473 a 480) en THF (10 ml) se añadieron K₂CO₃ (0,76 g, 5,5 mmol) y 2,4,5-tricloropirimidina (0,84 g, 4,6 mmol). Después de agitarse durante 72 h, la adición de agua (5 ml) dio un precipitado que se eliminó por filtración y se lavó con agua (5 x 3 ml) y éter (3 x 2 ml) para proporcionar 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-piperidin-1-il-benzamida como un sólido amarillo (0,99 g) que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

60 354b) Se suspendieron 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-piperidin-1-il-benzamida (50,1 mg, 0,137 mmol) y 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (28,7 mg, 0,151 mmol) en metoxietanol (2,0 ml) antes de la adición de ~ 0,2 ml de HCl 4 N en dioxano. Esta mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriarse con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml), el precipitado resultante se eliminó por filtración, se lavó sucesivamente con agua (5 x 2 ml) y éter (2 x 1 ml) para proporcionar el producto (15 mg, 21 %) como un polvo amarillo que tenía las siguientes propiedades: PF:295-297 °C; LC/MS (ESI+): 520 (M + H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,20 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,0, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,9, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,6, 1H), 7,05 (d, J = 9,4, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 2,65-2,20 (serie de m, 6H),

1,65 (m, 4H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 355. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-benzamida

355a) Se agitó una mezcla de 2-amino-5-morfolin-4-il-benzamida (820,0 mg, 3,71 mmol, *Heterocyclic. Comm*, 2001, 7, 473-480), 2,4,5-tricloropirimidina (679,8 mg, 3,71 mmol) y carbonato de potasio (614,6 mg, 4,45 mol) en THF (10 ml) a 50 °C durante 20 h y a TA durante 6 días. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera y se secó pasando a través de una bureta llena con MgSO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se trituroó con éter (5 x 3 ml) para proporcionar 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-morfolin-4-il-benzamida como un sólido amarillo (0,75 g) que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

355b) Un recipiente de microondas se cargó con 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-morfolin-4-il-benzamida (50,0 mg, 0,136 mmol), 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (31,6 mg, 0,166 mmol), ácido 10-canforsulfónico (3,5 mg, 0,015 mmol) y alcohol isopropílico (2 ml). Esta mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas (recipiente cerrado). Después de enfriarse con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con agua (5 x 2 ml) y éter (2 x 1 ml) para proporcionar el producto como un polvo amarillo (49,5 mg,

70 %) que tenía las siguientes propiedades: PF: 288-290 °C; LC/MS (ESI+): 522 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,29 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,0, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,9, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,6, 1H), 7,09 (d, J = 9,4, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H).

Ejemplo 356. 2-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

356a) A una solución del sólido 7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (566,6 mg, 2,75 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (200 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 5,0 mmol). Después de agitarse durante 15 min, se añadió 1-bromo-3-metoxi-propano (764 mg, 5,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de enfriarse con solución de NH₄Cl acuoso al 10 %. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se extrajo en EtOAc, se lavó con agua (2x), salmuera y se secó al pasar a través de un tapón de MgSO₄. El filtrado resultante se evaporó en Florisil y se purificó por cromatografía (gel de sílice, DCM → gradiente EtOAc/DCM al 15 %). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar 1-(2-metoxi-etil)-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un aceite que se llevó a la etapa siguiente.

356b) A una solución de 1-(2-metoxi-etil)-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona anterior en EtOH (10 ml) se añadió secuencialmente Pd/C al 10 % (120 mg) y monohidrato de hidrazina (1 ml). La solución se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió, se filtró a través de celite, y se evaporó repetidamente a partir de tolueno para eliminar la hidrazina residual. El residuo se volvió a cristalizar a partir de EtOAc/heptano para proporcionar prismas transparentes de 7-amino-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (345 mg, 54 %) que tenía las siguientes propiedades: PF: 134-135 °C; LC/MS (ESI+): 235 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,08 (d, J = 8,4, 1H), 6,60 (d, J = 8,4, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,60 (br s, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,58 (m, 3H).

356c) Un recipiente de microondas se cargó con 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (50,0 mg, 0,159 mmol), 7-amino-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (45 mg, 0,19 mmol), 10-canforsulfónico (5,0 mg, 0,022 mmol) y alcohol isopropílico (2 ml) y se calentó a 120 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas (recipiente cerrado). La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ y se secó al pasar a través de una bureta llena con MgSO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, NH₄OH al 5 % en gradiente de MeOH con DCM). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar un sólido que se trituroó con éter (2 x 2 ml) y produjo el producto (39,0 mg, 48 %) como un polvo blanco que tenía las siguientes propiedades: P.F= 146 - 147°C, burbujeo, refusión a 184-187 °C; LC/MS (ESI+): 513 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 3,7-4,2 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,9, 3H), 2,9-2,4 (m, 2H), 2,3-2,2 (m, 2H), 1,8-2,3 (m, 2H).

Ejemplo 357. 3-Cloro-2-[5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

Un recipiente de microondas se cargó con 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (50,00 mg, 0,1508 mmol), 7-amino-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (39 mg, 0,16 mmol), ácido 10-canforsulfónico (6,0 mg, 0,026 mmol) y alcohol isopropílico (2 ml) y se calentó a 120 °C durante 70 minutos en un reactor de microondas (recipiente cerrado). La reacción se diluyó con agua (10 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ antes de extraer en DCM. La capa orgánica se secó al pasar a través de una bureta de filtro cargada con MgSO₄; el filtrado se evaporó en celite antes de la purificación por cromatografía (gel de sílice modificado con amina,

EtOAc/hexano al 30 % → gradiente de EtOAc al 80 %). Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron para proporcionar un sólido que se trituró con éter (2 x 2 ml) y produjo el producto (23,9 mg, 30 %) como una espuma blanca que tenía las siguientes propiedades: P.F.= 136 -157 °C, burbujeo; LC/MS (ESI+): 529 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0, 1H), 7,52 (d, J = 8,0, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 7,8, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,220 (d, J = 8,6, 1H), 7,09 (d, J = 8,6, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10, (s, 1H), 3,7-4,2 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,9, 3H), 2,9-2,4 (m, 2H), 2,3-2,2 (m, 2H), 1,8-2,3 (m, 2H).

Ejemplo 358. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

358a) A una solución de 1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (920 mg, 3,9 mmol, documento WO002100327A2) en EtOH (13 ml) se añadió secuencialmente Pd/C al 10 % (155 mg) y monohidrato de hidrazina (3 ml). La solución se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió, se filtró a través de celite, y se evaporó repetidamente a partir de tolueno para eliminar la hidrazina residual para proporcionar 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (805 mg, 100 %) que tenía las siguientes propiedades: LC/MS (ESI+): 205 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,97 (d, J = 7,8, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,52 (d, J = 7,8, 1H), 3,95 (br s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 2,60 (br s, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,15 (t, J = 6,2, 3H).

358b) Un recipiente de microondas se cargó con 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (57,5 mg, 0,182 mmol), 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (44,7 mg, 0,219 mmol), ácido 10-canforsulfónico (5,0 mg, 0,022 mmol) y alcohol isopropílico (2 ml) y se calentó a 120 °C durante 60 minutos en un reactor de microondas (recipiente cerrado). La mezcla de reacción se enfrió con una suspensión de NaHCO₃ acuoso saturado, y se agitó durante 2 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (5 x 2 ml), éter (2 x 2 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto 65,7 mg, 69 %) como un sólido canela que tenía las siguientes propiedades: PF:228-235 °C; LC/MS (ESI+): 483 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,38-9,35 (m, 2H), 8,53 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,3, 1H), 3,55 (br s, 2H), 2,74 (d, J = 4,1, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,0, 3H).

Ejemplo 359. 2-[5-Bromo-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

359a) Una solución de 2-amino-3-fluoro-N-metil-benzamida (625 mg, 3,72 mmol), 5-bromo-2,4-dicloro-pirimidina (1,025 mg, 4,498 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (1250 uL, 7,18 mmol) en N-metilpirrolidinona (10,0 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por evaporación rotatoria y el residuo se trituró con DCM para proporcionar 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como un sólido amarillo (381 mg, 28 %) que tenía las siguientes propiedades: RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,74 (s, 1H), 8,6,1 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 2,73 (d, J = 4,4, 3H).

359b) Un recipiente de microondas se cargó con 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (44,7 mg, 0,219 mmol), 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (65,6 mg, 0,182 mmol) ácido 10-canforsulfónico (4,2 mg, 0,018 mmol) y alcohol isopropílico (2,0 ml) y se calentó en un microondas a 120 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con una suspensión de NaHCO₃ acuoso, saturado, y se agitó durante 2 h. Esta mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó al pasar a través de una bureta llena con Na₂SO₄, y el filtrado se evaporó en celite antes de la purificación por cromatografía (gel de sílice modificado con amina, EtOAc/hexano al 25 % → gradiente de EtOAc al 80 %). Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron para proporcionar un sólido que se trituró con éter (2 x 2 ml) y el producto produjo (47 mg, 46 %) como un polvo amarillo pálido que tenía las siguientes propiedades: p.f: 231-232 °C ; LC/MS (ESI+): 528/530 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,40 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,0, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,2, 1H), 3,65 (br s, 2H), 2,75 (d, J = 5,1, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,0, 3H).

Ejemplo 360. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida

Un recipiente de microondas se cargó con 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (44,7 mg, 0,219 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3,N-dimetil-benzamida (56,8 mg, 0,182 mmol), ácido 10-canforsulfónico (4,2 mg, 0,018 mmol) y alcohol isopropílico (2,0 ml) y se calentó en un microondas a 120 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con una suspensión de NaHCO₃ saturado, acuoso, y se agitó durante 2 h. Esta mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó al pasar a través de una bureta llena con Na₂SO₄, y el filtrado se evaporó en celite antes de la purificación por cromatografía (gel de sílice modificado con amina, EtOAc/hexano al 25 % → gradiente de EtOAc al 80 %). Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron para proporcionar un sólido que se trituró con éter (2 x 2 ml) y se produjo el producto (49,5 mg, 57 %) como un polvo blanco que tenía las siguientes propiedades: p.f: 210-212 °C; LC/MS (ESI+): 479 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,29-9,20 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,3, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,3, 1H), 3,55 (br s, 2H), 2,70 (d, J = 4,1, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 4H),

0,92 (t, $J = 7,0$, 3H).

Ejemplo 361. 2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,N-dimetil-benzamida

5 361a) A una mezcla de 8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (1,000 g, 4,850 mmol) y carbonato de cesio (3,160 g, 9,699 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,9 ml, 9,7 mol). La reacción se calentó a 50 °C en O/N. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar una residuo que se extrajo en DCM y se lavó con agua, salmuera y se secó al pasar a través de una bureta llena con MgSO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice eluido con 3: 1 EtOAc: hexano) para proporcionar 1-(2-metoxi-etil)-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (1,004 g, 78 %) como cristales amarillos pálidos que tenían las siguientes propiedades: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3$, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,86 (br s, 2H), 2,35 2,10 (m, 4H).

15 361b) A una solución de 1-(2-metoxi-etil)-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (1,00 g, 3,9 mmol) en EtOH (13 ml) se añadieron secuencialmente Pd/C al 10 % (155 mg) y monohidrato de hidrazina (3 ml). La solución se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió, se filtró a través de celite, y se evaporó repetidamente a partir de tolueno para eliminar la hidrazina residual para proporcionar 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (901 mg, 98 %) que tenía las siguientes propiedades: LC/MS (ESI+): 235 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,95 (d, $J = 7,9$, 1 H), 6,68 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 7,9$, 1 H), 3,95 (br s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (d, 3H, $J = 2,2$), 2,75 (br s, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

25 361c) Un recipiente de microondas se cargó con 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (51,3 mg, 0,219 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3,N-dimetil-benzamida (56,8 mg, 0,182 mmol), ácido 10-canforsulfónico (4,2 mg, 0,018 mmol) y alcohol isopropílico (2, 0 ml) y se calentó a 120 °C durante 60 minutos en un reactor de microondas (recipiente cerrado). La mezcla de reacción se enfrió con una suspensión de NaHCO₃ acuoso saturado, y se agitó durante 2 h. Esta mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó al pasar a través de una bureta llena con Na₂SO₄, y se evaporó el filtrado en celite antes de la purificación por cromatografía (gel de sílice modificado con amina, EtOAc/hexano al 25 % → gradiente de EtOAc al 80 %). Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron para proporcionar un sólido que se trituró con éter (2 x 2 ml) y se produjo el producto (50,0 mg, 54 %) como un polvo blanco que tenía las siguientes propiedades: PF:185-187 °C; LC/MS (ESI+): 509 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,30-9,17 (m, 2H), 8,29 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 7,9$, 1 H), 4,05 (br s, 2H), 3,28 (br s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,70 (d, 3H, $J = 4,3$), 2,55 (m, 2H), 2,25 (2, 3H), 2,20-1,80 (serie de m, 4H).

35 Ejemplo 362. 2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

40 Un recipiente de microondas se cargó con 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona (51,3 mg, 0,219 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida, ácido 10-canforsulfónico (4,2 mg, 0,018 mmol) y alcohol isopropílico (2,0 ml) y se calentó a 120 °C durante 60 minutos en un reactor de microondas (recipiente cerrado). La mezcla de reacción se enfrió con una suspensión de NaHCO₃ saturado, acuoso, y se agitó durante 2 h. Esta mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó al pasar a través de una bureta llena con Na₂SO₄, y se evaporó el filtrado en celite antes de la purificación por cromatografía (gel de sílice modificado con amina, EtOAc/hexano al 25 % → gradiente de EtOAc al 80 %). Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron para proporcionar un sólido que se trituró con éter (2 x 2 ml) y se produjo el producto (56,8 mg, 61 %) como un polvo blanco que tenía las siguientes propiedades: PF:199-204 °C; LC/MS (ESI+): 513 (M+H); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,37 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,2$), 6,97 (d, $J = 8,2$, 1 H), 4,05 (br s, 2H), 3,27 (br s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,74 (d, 3H, $J = 4,0$), 2,54 (m, 2H), 2,10-1,90 (serie de m, 4H).

55 Ejemplo 371. N-(trans-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclopentil)-metanosulfonamida

60 371a) Se agitó una mezcla de diclorhidrato de *trans*-ciclopentano-1,2-diamina (400 mg, 2,33 mmol) y trietilamina (1,95 ml, 13,98 mmol) en 20 ml de THF anhidro a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir 2,4,5-tricloropirimidina (177 µl, 1,55 mmol). Después de una agitación adicional de 10 minutos, se añadió cloruro de metanosulfonilo (451 µl, 5,83 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de enfriarse con una solución de bicarbonato de sodio saturado. La solución se extrajo con diclorometano (2x50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado (1x50 ml). La fase orgánica se secó a continuación en MgSO₄, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar 70 mg (9 %) de un sólido canela. Compuesto N-[*trans*-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentil]-metanosulfonamida: MS (ES⁺ calculada -

65

324; encontrada 325 M+H).

271b) Se combinaron N-[*trans*-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentil]-metanosulfonamida (60 mg, 0,185 mmol), 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (40 mg, 0,185 mmol) y ácido canforsulfónico (64 mg, 0,278 mmol) en 2 ml de isopropanol y se calentó a 120 °C en el microondas durante un total de 90 min. La reacción se concentró para recogerse en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2x30 ml). La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se filtró. El filtrado se cromatografió en una columna ultrarrápida ISCO amina terminada de 4 g utilizando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. El producto se recogió como una espuma después de concentrarse para proporcionar 71 mg (76 %) de un sólido amarillo pálido. Compuesto 1: pf 74°C; MS (ES⁺ calculada - 508; encontrada - 509 M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,38 (br s, 1 H), 5,39 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,32 (s, 1 H), 4,16 (m, 1H), 3,55 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,93 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,23 (t, 2H) ppm.

Ejemplo 372. Metilamida del ácido *cis*-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

372a) Una solución de metilamida del ácido de *cis*-2-amino-ciclopentanocarboxílico (2,265 g, 15,95 mmol) en isopropanol (100 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió a continuación gota a gota 2,4,5-tricloro-pirimidina (1,51 ml, 13,29 mmol) mediante una jeringa. La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 20 min seguido por temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró en celite y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar 1,94 g (42 %) de un sólido blanco. Compuesto de metilamida del ácido de *cis*-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentanocarboxílico: MS (ES⁺ calculada - 288; encontrada 289 M+H).

372b) Se combinaron metilamida del ácido de *cis*-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentanocarboxílico (60 mg, 0,208 mmol), 3-(2-etil-metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (46 mg, 0,208 mmol) y ácido canforsulfónico (72 mg, 0,312 mmol) en 2 ml de isopropanol y se calentó a 120 °C en el microondas durante un total de 75 min. La reacción se concentró para recogerse en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2x30 ml). La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se filtró. El filtrado se cromatografió en una columna ultrarrápida ISCO de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. El producto se recogió como una espuma después de concentrarse para proporcionar 52 mg (53 %) de una espuma blanca. Compuesto 2: pf 176 °C; MS (ES⁺ calculada - 472; encontrada - 473 M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 7, 1H), 5,52 (br s, 1 H), 4,58 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 5, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,91 (br s, 6H), 2,75 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,64 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 373. Metilamida del ácido de *cis*-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

373a) Se combinaron metilamida del ácido *cis*-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentanocarboxílico (60 mg, 0,208 mmol), 7-amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5 tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (49 mg, 0,208 mmol) y ácido canforsulfónico (72 mg, 0,312 mmol) en 3 ml de isopropanol y se calentó a 120 °C en el microondas durante un total de 110 min. La reacción se concentró para recogerse en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2x30 ml). La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se filtró. El filtrado se cromatografió en una columna ultrarrápida ISCO de amina terminada de 4 g de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. El producto se recogió como una espuma después de concentrarse para proporcionar 49 mg (49 %) de un sólido blanco. Compuesto 3: pf 231-235 °C; MS (ES⁺ calculada - 486; encontrada - 487 M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, J = 9, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,99 (d, J = 9, 1H), 6,40 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,58 (br s, 1H), 4,61 (t, J = 4, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,87 (q, J = 7, 2H), 2,76 (d, J = 5, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,66 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7, 3H) ppm.

Ejemplo 374. N-{*trans*-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil}-metanosulfonamida

374a) Se combinaron N-[*trans*-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentil]-metanosulfonamida (60 mg, 0,185 mmol), 7-amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (43 mg, 0,185 mmol) y ácido canforsulfónico (64 mg, 0,278 mmol) en 3 ml de isopropanol y se calentó a 120 °C en el microondas durante un total de 110 min. La reacción se concentró para recogerse en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2x30 ml). La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se filtró. El filtrado se cromatografió en una columna ultrarrápida ISCO de amina terminada de 4 g de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. El producto se recogió como una espuma después de concentrarse para proporcionar 39 mg (40 %) de una espuma blanca. Compuesto 4: pf 141 °C; MS (ES⁺ calculada - 523; encontrada - 524 M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 8, 1H), 8,01 (s, 1 H), 7,37 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,89 (s, 4H), 2,32 (br s, 6H), 1,89 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7, 4H) ppm.

Ejemplo 375. Metilamida del ácido de *cis*-2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico

5 Se combinaron metilamida del ácido de *cis*-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclopentanocarboxílico (46 mg, 0,160 mmol), 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (44 mg, 0,160 mmol) y ácido canforsulfónico (56 mg, 0,240 mmol) en 3 ml de isopropanol y se calentó a 120 °C en el microondas durante un total de 90 min. La reacción se concentró para recogerse en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2x30 ml). La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se filtró. El filtrado se cromatografió en una columna ultrarrápida ISCO de amina terminada de 4 g de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. El producto se recogió como una espuma después de concentrarse para proporcionar 43 mg (51 %) de una espuma blanca. Compuesto 5: pf 240°C; MS (ES⁺ calculada - 529; encontrada -530 M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,14 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,57 (br s, 1H), 4,61 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (s, 4H), 2,71 (d, J = 4 Hz, 6H), 2,17 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (br s, 2H), 1,65 (m, 1 H) ppm.

15 Ejemplo 376. 2-[5-Bromo-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

20 Se combinaron 2-(5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (50 mg, 0,161 mmol), 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (44 mg, 0,161 mmol) y ácido canforsulfónico (56 mg, 0,241 mmol) en 3 ml de isopropanol y se calentó a 120 °C en microondas durante un total de 90 min. La reacción se concentró para recogerse en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2x30 ml). La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se filtró. El filtrado se cromatografió en una columna ultrarrápida ISCO de amina terminada de 4 g de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. El producto se recogió como una espuma después de concentrarse para proporcionar 43 mg (51 %) de una espuma amarilla. Compuesto 6: pf 225 °C; MS (ES⁺ calculada" 582; encontrada: 583 M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,81 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,10 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,05 (d, J = 4, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,71 (s, 6H), 1,66 (br s, 1 H) ppm.

30 Ejemplo 381. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

35 381a) Se añadió 5,5-Dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (514 mg, 2,716 mmol), documento WO 2005066165, a una solución a 0 °C de 5 ml de ácido nítrico y 5 ml de ácido sulfúrico. La solución se agitó durante 10 minutos a 0 °C. La reacción se vertió en una mezcla de NaOH/hielo diluida. Se añadieron NaOH y bicarbonato de sodio hasta que el pH de la solución fue neutral. Se formó un precipitado blanco, que se filtró, se lavó con agua y se secó (485 mg, 76 %) para producir 5,5-Dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, pf 208 °C; LCMS: m/z = 235,03 (M+H⁺).RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 2,50 (m, 2H), 2,17 (m, 2H °C), 1,48 (s, 6H).

40 381 b) Se añadieron 13 ml de etanol, paladio en carbón activado al 10 % (62 mg), y monohidrato de hidrazina (171 ul) en 5,5-Dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (206 mg, 8793 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite, y se purificó por cromatografía en gel de sílice en fase normal al eluirse con 90/10/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH para obtener un sólido blanquecino para proporcionar 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona. mp 168 °C; LCMS: m/z = 205,12 (M+H⁺).RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8 8,35 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,76 (br s, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

50 381c) Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (69 mg, 0,2322 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (73 mg, 0,357 mmol), HCl 4 N en dioxano (70 ul) y 2-metoxietanol (3 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se precipitó un sólido, que se filtró. El sólido se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido blanco (33,6 mg, 31 %), 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. pf 295° C; LCMS: m/z = 465,41 (M+H⁺).RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,95 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

60 Ejemplo 382. 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

65 Se combinaron 3-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (100 mg, 3015 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (75 mg, 367 mmol), HCl 4 N en dioxano (76 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 1, 5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se purificó con cromatografía en fase normal y en fase inversa para proporcionar un sólido blanco. 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. LCMS: m/z = 499,59 (M+H⁺).RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, 1H; J

= 8,1 Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,10 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,82 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).

5 Ejemplo 383. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

10 Se combinaron N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (106 mg, 312 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (77 mg, 377 mmol), HCl 4 N en dioxano (94 ul) y 2-metoxietanol (3 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido blanco (30 mg, 19 %). N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. pf 170-185° C; LCMS: $m/z = 507,33$ ($M+H^+$).RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,30 (m, 4H), 6,87 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 5,79 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,36 (m, 10H).

15 Ejemplo 384. 2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

20 384a) Se combinaron 5,5-Dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (231 mg, 986 mmol), carbonato de cesio (650 mg, 2 mmol), yodometano (123 uL, 2 mmol) y DMF (6 ml). Se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó el disolvente, se añadió agua y se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo, 1,5,5-trimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona. Pf 115° C; LCMS: $m/z = 249,07$ ($M+H^+$).RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 8,19 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 3,37 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 384b)Se añadieron 16 ml de etanol, paladio en carbón activado al 10 %, 50 % mojado con agua por seguridad (129 mg), y monohidrato de hidrazina (200 ul) en 1,5,5-Trimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (257 mg, 1,035 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para obtener un sólido incoloro pegajoso, 7-Amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (223 mg, 99 %). LCMS: $m/z = 219,04$ ($M+H^+$).RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,95 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,48 (dd, 1H, $J = 8,3, 1,3$ Hz), 5,09 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,19 (s, 6H). 384c) Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (94 mg, 316 mmol), 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (67 mg, 307 mmol), HCl 4 N en dioxano (100 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 horas. Se filtró el sólido, a continuación se purificó el sólido con cromatografía en fase normal al eluirse con 97/3/1 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ para proporcionar un sólido blanquecino, 2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (53 mg, 35 %). LCMS: $m/z = 479,42$ ($M+H^+$).RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,15 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,1$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,45 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,23 (br s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,06 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz), 2,33 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

40 Ejemplo 385. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

45 Se combinaron N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (85 mg, 251 mmol), 7-Amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (80 mg, 251 mmol), HCl 4 N en dioxano (80 ul) y 2-metoxietanol (3 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 4 horas. Se añadieron $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$, se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal al eluirse con MeOH al 1 % a 3 % en CH_2Cl_2 para proporcionar un sólido amarillo, N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (26 mg, 20 %). pf 165 °C; LCMS: $m/z = 521,59$ ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,06 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 5,73 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,83 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,11 (m, 7H), 1,80 (s, 2H), 1,30 (m, 10H).

55 Ejemplo 386. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

60 Se combinaron amida del ácido de (2-exo, 3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (93 mg, 311 mmol), 7-Amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (68 mg, 311 mmol), HCl 4 N en dioxano (100 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal al eluirse con 97/3/1 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ para proporcionar un sólido naranja, amida del ácido de (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (101 mg, 67 %). LCMS: $m/z = 481,45$ ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,30 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,99 (m, 2H), 6,33 (d, 2H, $J = 1,3$ Hz), 5,61 (br s, 1 H), 5,44 (br s, 1H), 4,38 (m, 1 H), 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,50 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,31 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,34 (s,

6H).

Ejemplo 387. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

387a) Se combinaron 5,5-Dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (520 mg, 2,22 mmol), carbonato de cesio (1,52 g, 4,7 mmol), yodoetano (355 μ L, 4,44 mmol) y DMF (12 ml). Se agitaron a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se evaporó el disolvente, se añadió agua y se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido, 1-Etil-5,5-dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona de color marrón (553 mg, 95 %). LCMS: $m/z = 263,08$ ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 8,17 (dd, 1H, $J = 8,7, 2,6$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,89 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,33 (m, 3H).

387b) Se añadieron 30 ml de etanol, paladio en carbón activado al 10 %, 50 % mojado con agua por seguridad (273 mg), y monohidrato de hidrazina (400 μ l) a 1-Etil-5,5-dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (537 mg, 2,047 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 24 horas. La reacción se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida. Se purificó con cromatografía en gel de sílice en fase normal al eluirse con acetato de etilo al 40 % a 60 % en hexano para obtener un sólido amarillo pegajoso, 7-Amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (347 mg, 73 %). LCMS: $m/z = 233,07$ ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,98 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 6,59 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,48 (dd, 1H, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 5,08 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,17 (m, 9H).

387c) Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (82 mg, 276 μ mol), 7-Amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (61 mg, 263 μ mol), HCl 4 N en dioxano (80 μ l) y 2-metoxietanol (3 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 3,5 horas. Se filtró el sólido, a continuación se purificó el sólido con cromatografía en fase normal al eluirse con 9/1 de cloruro de metileno/metanol. El producto se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo en cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanquecino, 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (34 mg, 25 %). LCMS: $m/z = 493,37$ ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,11 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,09 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,39 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,08 (m, 1H), 6,70 (br s, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,01 (d, 3H, $J = 4,5$ Hz), 2,38 (s, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,29 (m, 9H).

Ejemplo 388. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

Se combinaron N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (114 mg, 336 μ mol), 7-Amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (80 mg, 344 μ mol), HCl 4 N en dioxano (103 μ l) y 2-metoxietanol (5 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 2,5 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido blanco, N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (69 mg, 38 %). LCMS: $m/z = 535,34$ ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,3$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,91 (s, 1H), 5,44 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,36 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,87 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 1,37 (m, 13H).

Ejemplo 389. 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

Se combinaron 3-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (91 mg, 275 μ mol), 7-Amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (64 mg, 275 μ mol), ácido DL-10-Canforsulfónico (82 mg, 353 μ mol) y 2-metoxietanol (3 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 2,5 horas. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado, después en salmuera. Se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se purificó con cromatografía en fase normal utilizando gel de sílice de alúmina básica para proporcionar un sólido amarillo, 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (15 mg, 10 %). LCMS: $m/z = 527,54$ ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 8,02 (br s, 1H), 7,59 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,51 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,25 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 4,13 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,82 (d, 3H, $J = 4,3$ Hz), 2,22 (m, 2H), 1,27 (m, 9H).

Ejemplo 390. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (77 mg, 244 μ mol), 7-Amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (60 mg, 258 μ mol), ácido DL-10-canforsulfónico (70 mg, 301 μ mol) e isopropanol (4 ml) en un tubo de microondas. La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con solución de bicarbonato de sodio

saturado, a continuación con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se purificó con cromatografía en fase normal al eluirse con hexano/acetato de etilo para proporcionar un sólido amarillo, 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (70 mg, 56 %). LCMS: m/z = 511,11 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 3,72 (m, 2H), 2,91 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,14 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 391. 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

Se combinaron (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (113 mg, 3185 mmol), 7-Amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (74 mg, 3185 mmol), HCl 4 N en dioxano (100 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido amarillo, 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (162 mg, 92 %). LCMS: m/z = 551,00 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,92 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,90 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,33 (m, 9H).

Ejemplo 392. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

392a) Se combinaron 5,5-Dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona (89 mg, 38 mmol), complejo de Borano-THF, 1 M en THF (1,9 ml, 1,9 mmol) y 3 ml de THF anhidro. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado, se purificó por cromatografía en fase normal al eluirse con acetato de etilo al 10 % en hexano para proporcionar un sólido amarillo, 5,5-Dimetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (60 mg, 72 %). pf 99 °C; LCMS: m/z = 221,06 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,28 (br s, 1H), 3,16 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).

392b) Se añadieron 6 ml de etanol, paladio en carbón activado al 10 % (50 % mojado con agua por seguridad) (60 mg), y monohidrato de hidrazina (89 ul) a 5,5-Dimetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (101 mg, 459 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 22 horas. La reacción se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida, se purificó con cromatografía en gel de sílice en fase normal al eluirse con cloruro de metileno al 5 % en metanol para obtener un aceite marrón, 5,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamina (79 mg, 91 %). LCMS: m/z = 190,99 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,73 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,43 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 3,40 (br s, 3H), 2,97 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

392c) Se combinaron N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (112 mg, 330 mmol), 5,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamina (76 mg, 399 mmol), HCl 4 N en dioxano (99 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 24 horas. Se concentró a presión reducida y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido marrón, N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (28 mg, 17 %). LCMS: m/z = 493,30 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,06 (br s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,76 (br s, 1H), 5,42 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (m, 6H), 1,33 (m, 4H).

Ejemplo 393. 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

Se combinaron (2,5-Dicloro-pirimidin-il-4-)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (108 mg, 304 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (79 mg, 387 mmol), HCl 4 N en dioxano (100 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido blanquecino, 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (81 mg, 51 %). Pf 255 °C; LCMS: m/z = 523,06 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,56 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 394. Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

Se combinaron amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (97 mg, 324 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (81 mg, 397 mmol), HCl 4 N en dioxano (100 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal al eluirse con 97/3/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH para

proporcionar un sólido blanquecino, amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (55 mg, 36 %). pf 200 °C; LCMS: m/z = 467,33 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,32 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 2,40 (m, 2H), 2,26 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 2,12 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).

Ejemplo 395. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-acetamida

Se combinaron N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-acetamida (96 mg, 0,317 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (81 mg, 397 mmol), HCl 4 N en dioxano (100 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 7 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal al eluirse con 97/3/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH para proporcionar un sólido blanquecino, N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-acetamida (54 mg, 36 %). pf 227 °C; LCMS: m/z = 471,38 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,32 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,81 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,81 (m, 8H), 1,36 (m, 8H).

Ejemplo 396. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (73 mg, 232 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (57 mg, 279 mmol), ácido DL-10-canforsulfónico (67 mg, 288 mmol) e isopropanol (4 ml) en un tubo de microondas. La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 70 minutos. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido amarillo, 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (29 mg, 26 %). pf 153 °C; LCMS: m/z = 483,37 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,27 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 2,92 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,32 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 397. 7-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

Se combinaron (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-amina (82 mg, 256 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (63 mg, 308 mmol), HCl 4 N en dioxano (80 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 6 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido marrón claro, 7-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (103 mg, 82 %). pf 227 °C; LCMS: m/z = 488,23 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,71 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H, J = 8,2, 2,7 Hz), 3,67 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 398. 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

Se combinaron (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(1-il-fenil-2-pirazol)-amina (82 mg, 268 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (70 mg, 343 mmol), HCl 4 N en dioxano (80 ul) y 2-metoxietanol (4 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido beige, 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (104 mg, 82 %). LCMS: m/z = 474,34 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,02 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,55 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 399. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida

Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3,N-dimetil-benzamida (90 mg, 289 mmol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (62 mg, 304 mmol), ácido DL-10-canforsulfónico (84 mg, 362 mmol) e isopropanol (3 ml) en un tubo de microondas. La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido blanquecino, 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida (4,2 mg, 3 %). LCMS: m/z = 479,37 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,39 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,10 (m, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 400. 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

5 400a) Se enfrió 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (2,98 g, 18,5 mmol) a -20 °C y se trató con 30 ml de una mezcla fría de ácido nítrico conc. y ácido sulfúrico conc. 1:1 durante 1 h, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitarse durante la noche, la mezcla se vertió en hielo. El producto crudo se precipitó de la solución y se volvió a cristalizar en acetato de etilo/heptano para producir 8 Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (2,17 g, 56 %) como un sólido blanquecino. P.F= 177-180 °C; LCMS (m/e) 207 (M + 1); RMN ¹H (EDCl₃, 400 MHz) δ 8,58 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,51 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,00 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,10 (m, 2H).

15 400b) Se añadieron 65 ml de etanol, paladio en carbón activado al 10 % (50 % mojado con agua por seguridad) (513 mg), y monohidrato de hidrazina (965 ul) a 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (1,024 g, 4,966 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida, se purificó con cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener un sólido blanco, 8-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (799 mg, 91 %). LCMS: m/z = 177,03 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,00 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,96 (m, 2H).

20 400c) Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (104 mg, 33 mmol), 8-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (70 mg, 397 mmol), ácido DL-10-canforsulfónico (82 mg, 353 mmol) e isopropanol (4 ml) en un tubo de microondas. La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido blanco, 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (23 mg, 15 %). pf 200 °C; LCMS: m/z = 455,37 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,03 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 401. 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida

30 Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3,N-dimetil-benzamida (100 mg, 321 mmol), 8-Amino-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona (69 mg, 392 mmol), ácido DL-10-canforsulfónico (93 mg, 400 mmol) e isopropanol (4 ml) en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120 °C durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y se purificó con cromatografía en fase normal para proporcionar un sólido blanquecino, 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida (25 mg, 17 %). pf 259 °C; LCMS: m/z = 451,36 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,24 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,97(m, 2H).

40 Ejemplo 411. 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

45 411 a) Éster etílico del ácido 2-(2-terc-Butoxicarbonilamino-etilamino)-4-nitrobenzoico. Se agitó una mezcla de 2-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo (500 mg, 2,4 mmol), N-(t-butoxicarbonil)-etilendiamina (450 mg, 2,8 mmol) y carbonato de potasio anhidrido granular (1,0 g) en DMF (20 ml) a 60 °C durante 24 hrs, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 30 %/hexanos) para proporcionar 600 mg (72 %) del compuesto del título como un sólido amarillo; MS: m/z = 354 (M+H)⁺.

50 411b) Ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-nitrobenzoico. Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-nitro-benzoico (285 mg, 0,81 mmol) en etanol (12 ml) con NaOH 2 N (4 ml) y se agitó mientras se calentaba a 40 °C. Después de 30 minutos, la mezcla se concentró hasta un residuo acuoso. Se añadió un poco de agua y el pH se ajustó a 3-4 (HCl 2N). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire en un peso constante para dar 230 mg (88 %) del compuesto del título como un sólido amarillo-naranja; MS: m/z = 326 (M+H)⁺.

55 411c) Sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-(2-Amino-etilamino)-4-nitrobenzoico. En una solución al 50 % (v/v) de TFA/DCM (25 ml) se añadió ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-nitro-benzoico (225 mg, 0,69 mmol). Después de ser agitada durante 20 minutos a temperatura ambiente, el análisis por HPLC mostró que la reacción era completa. La mezcla se concentró y el residuo se volvió a disolver en DCM (25 ml) y se concentró tres veces para eliminar el TFA residual para proporcionar 235 mg (100 %) del compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional; MS: m/z = 226 (M+H)⁺.

60 411d) 8-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. A una solución de sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-(2-amino-etilamino)-4-nitrobenzoico (220 mg, 0,65 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron N-metil morfolina (320 µl, 2,9 mmol), HOBt (131 mg, 0,97 mmol) y BOP (430 mg, 0,97 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se filtró y se concentró. El residuo se agitó en MeOH/DCM al 10 % (10 ml) durante varias horas, se filtró, y el filtrado se lavó con varios mililitros de MeOH/DCM al 10 % de antes de secarse en

peso constante para dar 110 mg (82 %) del compuesto del título; MS: m/z = 208.

5 411e) 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Se trató una solución de 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (100 mg, 0,48 mmol) en DMF (5 ml) y EtOAc (5 ml) se trató con Pd/C al 10 % y se colocó en un aparato Paar a 40 psi de H₂ y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 20 %) proporcionó 71 mg (82 %) del compuesto del título; MS: m/z = 178.

10 411f) 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]benzamida (CEP-19626). Se trató una solución de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (58 mg, 0,20 mmol) y se trató 8-amino-1,2,3,4 tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (35 mg, 0,20 mmol) en 2-metoxietanol (5 ml) con HCl 4 N en H₂O/dioxano al 50 % (50 µl, 1 equiv.) y la mezcla se agitó y se calentó a 110 °C. Después de 22 hrs, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con trietilamina y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 20 %) dio 35 mg del compuesto del título como un sólido ámbar pálido; P.F 232-237 °C; MS: m/z = 438/440 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,69 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,84 (d, 8Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, 7Hz, 2H), 7,67 (d, 8Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,15 (t, 8Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, 9Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,60 (m, 2H).

20 Ejemplo 412. 2-[5-Cloro-2-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

25 412a) Éster etílico del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-nitro-benzoico. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411a. A partir de éster terc-butílico del ácido (2-aminoetil)-metilcarbámico (385 mg, 2, 2 mmol), se agitaron 2-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo (390 mg, 1,8 mmol) y carbonato de potasio anhidro (510 mg, 3,6 mmol) en DMF (10 ml) a 50 °C durante 48 horas para obtener 493 mg (75 %) del compuesto del título seguido de la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH/DCM al 3 %); MS: m/z = 368 (M+H)⁺.

30 412b) Ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonil-metilamino)-etilamino]-4-nitrobenzoico. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411 b. A partir de éster etílico del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilamino)-4-nitro-benzoico (485 mg, 1,3 mmol) se obtuvieron 420 mg (94 %) del compuesto del título como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional; MS: m/z = 338 (M-H)⁺.

35 412c) Sal de ácido trifluoroacético del ácido 2-(2-metilamino-etilamino)-4-nitrobenzoico. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411c. A partir del ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonil-metilamino)-etilamino]-4-nitrobenzoico (400 mg, 1,2 mmol) se obtuvieron 420 mg (99 %) del compuesto del título como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional; MS: m/z = 240 (M+H)⁺.

40 412d) 4-Metil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411d. A partir de la sal del ácido trifluoroacético del ácido 2-(2-netilamino-etilamino)-4-ácido nitrobenzoico (250 mg, 0,71 mmol), NMM (311 µl, 2,8 mmol), HOBT (143 mg, 1,1 mmol) y BOP (469 mg, 1,1 mmol) en DMF (25 ml) se obtuvieron 50 mg (32 %) del compuesto del título como un sólido naranja-amarillo claro; MS: m/z = 222 (M+H)⁺.

45 412e) 8-Amino-4-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411e. A partir de 4-metil-8 nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (45 mg, 0,20 mmol) se obtuvieron 30 mg (75 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino; MS: m/z = 192.

50 412f) 2-[5-Cloro-2-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411 f. A partir de 8-amino-4-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (27 mg, 0,14 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (42 mg, 0,14 mmol) se obtuvieron 16 mg (25 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido seguido de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH/DCM al 20 %); P.F 272-277; MS: m/z = 452/454 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,68 (s, 1 H), 9,43 (s, 1H), 8,83 (d, 8Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 7Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,15 (t, 8Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, 9Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

55 Ejemplo 413. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

60 413a) 1,4-Dimetil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411a. A partir de 2-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (565 mg, 2,7 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (467 mg, 5,3 mmol) y carbonato de potasio granular anhidro (733 mg) en DMF (20 ml) a 50 °C se obtuvieron 520 mg del compuesto del título como un sólido amarillo; MS: m/z = 236 (M+H)⁺.

65 413b) 8-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411e. A partir de 1,4 dimetil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (150 mg, 0,64 mmol) se obtuvieron 130 mg (99 %) del compuesto del título como un sólido amarillo-naranja; MS: m/z = 206 (M+H)⁺. Parte 3C. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-

- metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411f. A partir de 8-amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (100 mg, 0,49 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (144 mg, 0,49 mmol) se obtuvieron 97 mg (43 %) del compuesto del título seguido de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 20 %); P.F 243-247°C; MS: m/z = 466/468 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,64 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (d, 8Hz, 1H), 7,50 (t, 7Hz, 1H), 7,40 (d, 7Hz, 1H), 7,33 (d, 8Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (t, 7Hz, 1H), 3,42 (t, 5Hz, 2H), 3,25 (t, 5Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).
- 5
- 10 Ejemplo 414. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida
- 414a) 2,2,2-trifluoro-N-(2-metilamino-etil)-acetamida. Se enfrió una solución de N-metil-etilendiamina (1,0 g, 13,5 mmol) en THF (25 ml) en un baño de agua helada y se trató gota a gota durante 5 minutos con trifluoroacetato de etilo según Xu *et. al.* (*Tetrahedron Lett.*, (1995), 36(41), 7357-7360). Después de agitarse durante 30 minutos adicionales, la mezcla se concentró al vacío para dar 2,5 mg (100 %) del compuesto del título como un aceite viscoso que se solidificó gradualmente al dejarlo en reposo y se utilizó sin purificación adicional; MS: m/z = 293 (M+Na)⁺.
- 15
- 414b) Éster etílico del ácido 2-{metil-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-amino}-4-nitrobenzoico. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411a. A partir de 2-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo (213 mg, 1,0 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N-(2-metilamino-etil)-acetamida (170 mg, 1,0 mmol) se obtuvieron 167 mg (67 %) del compuesto del título seguido de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 30 %/hexanos); MS: m/z = 364 (M+H)⁺.
- 20
- 414c) 1-metil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. A una solución de 144 mg (0,40 mmol) en metanol anhidro (15 ml) se añadió metóxido de sodio en polvo (88 mg, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío, se añadió agua (5 ml), y el pH se ajustó a en 4 (HCl 3 N). El precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y hexanos y se secó hasta un peso constante para proporcionar 69 mg (79 %) del compuesto del título como un sólido amarillo; MS: m/z = 222 (M+H)⁺.
- 25
- 414d) 8-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411e. A partir de 1-metil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (61 mg, 0,28 mmol) se obtuvieron 54 mg (100 %) del compuesto del título como un sólido naranja; MS: m/z = 192 (M+H)⁺.
- 30
- 35 Parte 4E. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411f. A partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (78 mg, 0,26 mmol) y 8-amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (50 mg, 0,26 mmol) se obtuvieron 57 mg (48 %) del compuesto del título seguido de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH/DCM al 20 %); P.F 210-215°C (dec.); MS: m/z = 452/454 (M+H)⁺; patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,65 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, 7Hz, 1H), 7,50 (t, 7Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (t, 8Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).
- 40
- Ejemplo 415. 2-{5-Cloro-2-[1-(2-dietilamino-etil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida
- 45 (415a) N-[2-(2-dietilamino-etilamino)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 414a. A partir de N-(2-dietilamino-etil)-etilendiamina (2,5 g, 15,6 mmol) y etiltrifluoroacetato (2,3 g, 16,5 mmol) se obtuvieron 4,0 g (100 %) del compuesto del título como un aceite viscoso ámbar; MS: m/z = 256 (M+H)⁺.
- 50 415b) Éster etílico del ácido 2-[(2-dietilaminoetil)-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-amino]-4-nitrobenzoico. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411a. A partir de 2-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo (500 mg, 2,3 mmol) y N-[2-(2-dietilamino-etilamino)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (719 mg, 2,8 mmol) se obtuvieron 650 mg (65 %) del compuesto del título seguido de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH/DCM al 30 %); MS: m/z = 449 (M+H)⁺.
- 55 415c) 1-(2-Dietilaminoetil)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 414c. A partir de éster etílico del ácido 2-[(2-dietilaminoetil)-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-amino]-4-nitrobenzoico se obtuvieron (200 mg, 0,45 mmol) 71 mg (52 %) del compuesto del título como un sólido amarillo-naranja; MS: 307.
- 60 415d) 8-amino-1-(2-dietilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411e. A partir de 1-(2-dietilaminoetil)-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (63 mg, 0,21 mmol) se obtuvieron 57 mg (100 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino; MS: m/z = 277 (M+H)⁺.
- 65 415e) 2-{5-Cloro-2-[1-(2-dietilaminoetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411f. A partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (57 mg, 0,19 mmol) y 8-amino-1-(2-dietilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (53 mg, 0,19 mmol) se obtuvieron 64 mg (62 %) del compuesto del título seguido de

5 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH/DCM al 20 %); P.F 180-184 °C (dec.); MS: m/z = 538/540 (M+H)⁺; patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,67 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,82 (d, 5Hz, 1H), 8,75 (d, 8Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, 8Hz, 1H), 7,52 (t, 7Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,17 (t, 8Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 1,14 (m, 6H).

5 Ejemplo 416. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

10 416a) 8-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Se trató una solución de 1,4-dimetil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (200 mg, 0,84 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) con LiAlH₄ en polvo (130 mg, 3,40 mmol) y se calentó a 65 °C. Después de 20 hrs, la mezcla se enfrió mediante la adición gota a gota de acetato de etilo. Seguido de la concentración al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (NH₄OH al 1 %/ MeOH/DCM al 20 %) dio 47 mg (30 %) del compuesto del título como una espuma amarilla-naranja; MS: m/z = 192.

20 416b) 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411f. A partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (62 mg, 0,21 mmol) y 8-amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (40 mg, 0,21 mmol) se obtuvieron 48 mg (50 %) del compuesto del título seguido de cromatografía ultrarrápida; MS: m/z = 452/454 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,69 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, 8Hz, 1H), 7,45 (t, 7Hz, 1H), 7,43 (d, 7Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, 8 Hz, 1H), 7,15 (t, 7Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

25 Ejemplo 417. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

30 417a) 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina. 1-Metil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (540 mg, 2,8 mmol; obtenida a partir del procedimiento del Ejemplo 414c) en THF anhidro (35 ml) se trató con BH₃-THF 1 M (14,1 ml, 5 equiv.) y se calentó a reflujo. Después de cuatro días el exceso del reactivo se enfrió mediante la adición cuidadosa gota a gota de metanol. La mezcla se concentró y se trató con HCl 3 N (25 ml) a reflujo durante una hora, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH se ajustó a aproximadamente 9 (NaOH 4N) y se extrajo en diclorometano (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (NH₄OH al 1 %/ MeOH/DCM al 10 %) para proporcionar 74 mg (15 %) del compuesto del título como un sólido amarillo-naranja; MS: 178 (M+H)⁺.

35 417b) 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida.

40 Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411f, con la modificación de la utilización de 2 equivalentes molares de HCl 4N. A partir de 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8 ilamina (68 mg, 0,38 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (106 mg, 0,36 mmol) se obtuvieron 69 mg (43 %) del compuesto del título como un sólido amarillo mostaza; P.F 210-220°C (dec.); MS: m/z = 438/440 (M+H)⁺, patrón Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,65 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, 8Hz, 1H), 7,50 (t, 7Hz, 1H), 7,31 (d, 7Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, 7Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

45 Ejemplo 418. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

50 418a) 1,4-Dietil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 413a. A partir de 2-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo (100 mg, 0,50 mmol), N,N'-dietiletilendiamina (88 mg, 0,75 mmol) y carbonato de potasio granular anhidro (280 mg) en DMF (3 ml) a 100 °C se obtuvieron 140 mg del compuesto del título como un sólido amarillo; MS: m/z = 264 (M+H)⁺. 418b) 8-Amino-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411e. A partir de 1,4-dietil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (3,5g, 13,3 mmol) se obtuvieron 2,9 g (94 %) del compuesto del título; MS: 234 (M+H)⁺.

55 418c) 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 411f. A partir de 8-amino-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (110 mg, 0,47 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (133 mg, 0,45 mmol) se obtuvieron 83 mg (37 %) del compuesto del título seguido de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH/DCM al 10 %); P.F 183-186; MS: m/z = 494/496 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,64 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (d, 8Hz, 1H), 7,50 (t, 7Hz, 1H), 7,40 (d, 7Hz, 1H), 7,33 (d, 8Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (t, 7Hz, 1H), 3,49 (q, 7Hz, 2H), 3,40 (t, 5Hz, 2H), 3,24 (t, 5Hz, 2H), 3,04 (t, 7Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,10 (m, 6H).

Ejemplo 419. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

5 419a) 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 416a. A partir de 1,4-dietil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (1,2 g, 4,6 mmol) se obtuvieron 176 mg (18 %) del compuesto del título seguido de cromatografía ultrarrápida; MS: m/z = 220.

10 419b) 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 416b). A partir de 1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina (68 mg, 0,31 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (88 mg, 0,29 mmol) se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo mostaza; P.F 201-207 °C (dec.); MS: 480/482 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,69 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, 8Hz, 1H), 7,45 (t, 7Hz, 1H), 7,43 (d, 7Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, 8 Hz, 1H), 7,15 (t, 7Hz, 1H), 3,11-3,04 (m, 10H), 2,81 (s, 3H), 1,19 (m, 6H).

15 Ejemplo 420. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

20 420a) 1-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 411a. A partir de 2-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo (4,0g, 20,0 mmol) y N-metil-etilendiamina (1,6 g, 21,0 mmol) se obtuvieron 1,4 g (32 %) del compuesto del título como un sólido amarillo seguido de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH/DCM al 10 %); MS: m/z = 222 (M+H)⁺.

25 420b) 7-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. Se trató una solución de 1-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (1,3 g, 5,8 mmol) en etanol (100 ml) con Pd/C al 10 % (100 mg) y se agitó en un aparato Paar a 40-50 psi H₂ a temperatura ambiente. Después de 17 horas, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 1,1 g (100 %) del compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional; MS: m/z = 192 (M+H)⁺.

30 420c) 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamina. Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito del Ejemplo 417a. A partir de 7-amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (1,2 g, 6,2 mmol) se obtuvieron 0,56g (50 %) del compuesto del título como un sólido amarillo mostaza seguido de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (NH₄OH al 1%/MeOH/DCM al 30 %); MS: m/z = 178 (M+H)⁺. 420d) 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 417b. A partir de 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamina (100 mg, 0,56 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (168 mg, 0,56 mmol) se obtuvieron 130 mg (53 %) del compuesto del título seguido de trituración del crudo aislado con éter; P.F 145-149°C; MS: m/z = 438/440 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,60 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (d, 7Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,16 (t, 7Hz, 1H), 6,85 (d, 7Hz, 1 H), 3,69 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,83 (m, 7H).

Ejemplo 421. N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida

45 421a) N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 417b. A partir de 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamina (64 mg, 0,36 mmol) y N-{2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil} metanosulfonamida (120, 0,36 mmol) se obtuvieron 118 mg (69 %) del compuesto del título seguido de trituración del crudo aislado con éter; P.F 243-250 °C (dec.); MS: 474/476 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 9,90 (br, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,18 (br, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,88 (d, 8Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 422. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

55 422a) N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida clorhidrato. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 417b. A partir de 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamina (62 mg, 0,35 mmol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (119 mg, 0,35 mmol) se obtuvieron 90 mg (54 %) del compuesto del título seguido de la filtración de la mezcla de reacción enfriada y el lavado con éter; P.F 289-296°C (dec.); MS: m/z = 480/482 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 10,30 (br, 1 H), 9,30 (br, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (br, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, 7Hz, 1H), 7,20 (d, 7Hz, 1H), 7,03 (d, 7Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,33-1,12 (m 2H).

65

Ejemplo 423. N-{2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida

5 423a) N-{2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 417b. A partir de 8-amino-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (77 mg, 0,33 mmol) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil] metanosulfonamida (110 mg, 0,33 mmol) se obtuvieron 100 mg (57 %) del compuesto del título seguido de tlc preparativa en gel de sílice (NH₃-MeOH 7N/DCM al 10 %); P.F. 145-153 °C; MS: 530/532 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 9,48 (s, 1H), 9,28 (br, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, 7Hz, 1H), 7,50-7,10 (m, 6H), 3,50-3,18 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 1,15-1,05 (m, 6H).

Ejemplo 424. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

15 424a) Se preparó según el Ejemplo 417b, a partir de 8-amino-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4] diazepin-5-ona (80 mg, 0,34 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (116 mg, 0,34 mmol) se obtuvieron 79 mg (43 %) del compuesto del título seguido de tlc preparativa en gel de sílice (NH₃ 7N - MeOH/DCM al 10 %); P.F. 138-146 °C; MS 536/538 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 9,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (d, 7Hz, 1H), 7,35 (d, 7Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,78 (d, 7Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,30 (m, 5H), 1,18 (m, 6H).

Ejemplo 425. N-{2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida

25 425a) N-{2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 417b, a partir de 1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina (67 mg, 0,31 mmol) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida (102 mg, 0,31 mmol) se obtuvieron 96 mg (61 %) del compuesto del título seguido de TLC preparativa en gel de sílice (NH₃ 7N -MeOH/DCM al 10 %); MS: 516/518 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 9,25 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,40 (d, 7Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,00-2,90 (m+s, 7H), 2,82 (m, 4H), 1,10-1,00 (m, 6H).

Ejemplo 426. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

35 426a) N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. Este compuesto se preparó según el Ejemplo 417b, a partir de 1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina (61 mg, 0,28 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (94 mg, 0,28 mmol) se obtuvieron 113 mg (78 %) del compuesto del título seguido de tic preparativa en gel de sílice (NH₃ 7N-MeOH/DCM al 10 %); P.F. 88-103 °C; MS: 522/524 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 9,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,35 (d, 7Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (d, 7Hz, 1H), 6,68 (d, 7Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,95 (m, 6H), 2,77 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 1,19 (t, 5Hz, 3H), 1,05 (t, 5Hz, 3H).

45 Ejemplo 427. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

50 427a) 7-Cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina. A una solución de 1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina (119 mg, 0,54 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió NCS (80 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas, la mezcla se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10 %, agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 115 mg (83 %) del compuesto del título como un aceite viscoso ámbar que se utilizó sin purificación adicional; MS: m/z = 254/256 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl.

55 427b) N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 417b. A partir de 7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina (70 mg, 0,28 mmol) y N-[(1R, 2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (94 mg, 0,28 mmol) se obtuvieron 51 mg (33 %) del compuesto del título seguido de TLC preparativa en gel de sílice (MeOH/DCM al 5 %); P.F. 88-103 °C; MS: 556 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl₂; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (d, 7Hz, 1H), 6,77 (d, 7Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,42 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 1,15 (t, 5Hz, 3H), 1,05 (t, 5Hz, 3H).

65 Ejemplo 428. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

428a) 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 417b. A partir de 7-amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (75 mg, 0,39 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (111 mg, 0,37 mmol) se obtuvieron 48 mg (30 %) del compuesto del título seguido de TLC preparativa (MeOH/DCM al 20 %); P.F. 235-245 °C (dec.); MS: m/z = 452/454 (M+H)⁺, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,64 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,76 (d, 7Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (t, 7Hz, 1H), 7,11 (t, 7Hz, 1H), 6,88 (d, 8Hz, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 429. N-(2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida

429a) N-(2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida. A una solución de N-(2-[5-cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida (53 mg, 0,11 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron diisopropiletilamina (30 µL) y 1-bromo-2-metoxietano (31 µL, 0,34 mmol). Se añadieron unos pocos miligramos de KI y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, TLC preparativa (NH₄OH al 1 %/MeOH/DCM al 10 %) proporcionó 28 mg (47 %) del compuesto del título; PF 203-210 °C; MS: m/z = 531 (M-H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, δ): 7,98 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,36 (d, 6Hz, 1H), 7,28 (2, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,73 (d, 8Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,44 (t, 6Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,94 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

Ejemplo 430. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

430a) N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 429a. A partir de N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (17 mg, 0,04 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (4 µL, 0,05 mmol) se obtuvieron 10 mg (45 %) del compuesto del título seguido de TLC preparativa (MeOH/DCM al 10 %; PF 97-110 °C; RMN ¹H (CDCl₃, δ): 7,92 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,88 (d, 8Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,53 (br, 1H), 5,35 (d, 7Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,54 (t, 5Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,68 (t, 5Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 431. N-(2-[5-Cloro-2-(7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida

431a) N-(2-[5-Cloro-2-(7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida. Este compuesto se preparó según el procedimiento para el Ejemplo 417b. A partir de 7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina (24 mg, 0,09 mmol) y N-(2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-metanosulfonamida (32 mg, 0,09 mmol) se obtuvieron 7 mg (14 %) del compuesto del título seguido de TLC preparativa en gel de sílice (NH₄OH al 1 %/MeOH/DCM al 10 %); MS: m/z = 551; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 9,20 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (d, 7Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 7H), 2,75 (m, 4H), 1,10-1,00 (m, 6H).

Ejemplo 432. 2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

432a) 2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida. Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 429. A partir de 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida (63 mg, 0,14 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (14 µL, 0,15 mmol) se obtuvieron 28 mg (41 %) del compuesto del título seguido de TLC preparativa en gel de sílice (NH₄OH al 1 %/MeOH/DCM al 10 %); MS: m/z = 496/498, patrón de Isótopo de Cl; RMN ¹H (DMSO-d₆, δ): 11,63 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d, 7Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,12 (t, 7Hz, 1H), 6,83 (d, 7Hz, 1H), 3,65 (br, 2H), 3,41 (br, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,81 (m, 6H).

Ejemplo 441. N-((1R, 2R)-2-[5-cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo [d] azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)metanosulfonamida

441a) Se añadió (1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamina (4,17 g, 36,5 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en tetrahydrofurano (200 ml), el matraz se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (6,08 g, 33,1 mmol). Se formó un precipitado, y la reacción se agitó 5 min antes de que se añadiesen simultáneamente trietilamina (12 ml, 83 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (4,00 ml, 51,7 mmol) a través de dos jeringas. Después de 5 min, se eliminó el enfriamiento externo, y el contenido se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min, el contenido se repartió entre diclorometano (150 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturado (150 ml), se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml), (sulfato de sodio), se secaron y se concentraron en 37g de gel de sílice, y se cromatografió

en un cartucho ISCO (120 g SiO₂, EA: Hex al 0-50 %). Se aisló N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida como un sólido blanco (4,8 g, 43 %). PF 163-166 °C; LCMS (m/e) 339 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 5,91 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,91 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,91 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 3,32 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,25 (d, 1H, J = 12 Hz), 2,13 (d, 1H, J = 12 Hz), 1,83 (m, 2H), 1,25-1,48 (m, 4H).

5 441b) Se añadió N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (99 mg, 0,29 mmol) en un vial, seguido de una solución de 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (55,0 mg, 0,289 mmol) en 2-Metoxietanol (3 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-Dioxano (0,10 ml) y la reacción se calentó a 120 °C. Después de agitarse durante la noche, se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 150 mg, 0,474 mmol) y la reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se concentró al vacío en Celite, y se cromatografió (columna de amina ISCO de 14 g, DCM) para aislar N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]metanosulfonamida como una espuma beige (40 mg, 28 %). LCMS (m/e) 493 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,76 (s, 1H), 5,38 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,28 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,64 (m, 3H), 2,57 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,21 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 442. 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

20 442a) Se disolvió 2,4,5-Tricloropirimidina (978 mg, 5,33 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), a continuación se añadió carbonato de potasio (1,52 g, 11,0 mmol). Se añadió 2-Metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina (1,030 g, 4,95 mmol), y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se repartió entre 30 ml de agua, 30 ml de diclorometano y se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con 30 ml de diclorometano, los orgánicos combinados se lavaron una vez con 50 ml de salmuera, y a continuación se secaron en sulfato de sodio. Los contenidos se concentraron en gel de sílice, y se cromatografió en un cartucho ISCO (120 g SiO₂, EA: Hex al 0-40 %). Se aisló (2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil amina) como un sólido amarillo (1,40 g, 80 %), P.F.= 156-160 °C; LCMS (m/e) = 355 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,52 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,16 (t, 4H, J = 4,8 Hz).

30 442b) Se añadió (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (104 mg, 0,293 mmol) en un vial, seguido de una solución de 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (55,0 mg, 0,289 mmol) en 2-Metoxietanol (3 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (0,10 ml) y la reacción se calentó a 120 °C. Después de 6 h, se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 150 mg, 0,474 mmol) y la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, a continuación se concentró al vacío en Celite y se cromatografió (columna de amina ISCO 2X de 24 g, MeOH:DCM al 0-0,5 %). El producto es ca. 75 % puro; se volvió a cromatografiar, (columna de amina ISCO 2X de 4g, DCM) para aislar 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina como un polvo beige (25 mg, 17 %). PF= 157-162 °C; LCMS (m/e) 509 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8,25 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,89 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,15 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,91 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 2,57 (q, 2H, J = 7 Hz), 1,10 (t, 1H, J = 7 Hz).

Ejemplo 443. 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

45 443a) Se disolvió 2,4,5-tricloropirimidina (1,05 g, 5,73 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió carbonato potásico (1,18 g, 8,55 mmol), seguido por 4-morfolinoanilina (1017 g, 5,71 mmol). Después de agitarse durante la noche, se añadieron agua (30 ml) y diclorometano (30 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano (30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se concentraron en gel de sílice y se cromatografiaron (120 g de SiO₂, EA: Hex al 0-60 %). Se aisló (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina como un sólido amarillo (1,29 g, 70 %), PF= 168-172 °C; LCMS (m/e) 325 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,74 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,11 (t, 4H, J = 4,9 Hz).

55 443b) Se añadió (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina (96 mg, 0,29 mmol) en un vial, seguido por una solución de 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (52 mg, 0,27 mmol) en 2-Metoxietanol (2,7 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-Dioxano (0,10 ml) y la reacción se calentó a 120 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió y se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 400 mg, 1,25 mmol) y la reacción se agitó durante una noche, a continuación se concentró al vacío en Celite, y se cromatografió (columna de alúmina de 24 g, DCM). Se aisló 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina como un polvo amarillo (40 mg, 31 %). P.F.= 190-194 °C; LCMS (m/e) 479 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 2,1, 2,2 Hz), 7,00 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H, J = 2,2, 8,3 Hz), 3,81 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,12 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,89 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,57 (q, 2H, J = 7 Hz), 1,09 (t, 1H, J = 7 Hz).

65

Ejemplo 444. 5-Cloro-N²-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N⁴-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

5 444a) Se disolvió 2,4,5-Tricloropirimidina (0,960 g, 5,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió carbonato potásico (1,20 g, 8,70 mmol), seguido de 3-morfolinoanilina (0,875 g, 4,90 mmol). Después de agitarse durante la noche, se añadieron agua (30 ml) y diclorometano (30 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano (30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en sodio sulfato, se concentraron en gel de sílice y se cromatografiaron (120 g SiO₂, EA: Hex al 0-50 %). Se aisló (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina como un sólido blanquecino (1,16 g, 73 %). P.F.= 142-145 °C; LCMS (m/e) 325 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,88 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,21 (t, 4H, J = 4,8 Hz).

15 444b) Se añadió (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina (96 mg, 0,29 mmol) en un vial, seguido de una solución de 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (52 mg, 0,27 mmol) en 2-Metoxietanol (2,7 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,10 ml) y la reacción se calentó a 120 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió y se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 400 mg, 1,25 mmol) y la reacción se agitó durante la noche, a continuación se concentró al vacío en Celite, y se cromatografió (columna de alúmina de 24 g, EtOAc al 5 % MeOH: EtOAc-MeOH al 5 %: DCM). Se aisló 5-Cloro-N²-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N⁴-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina como una espuma amarilla (64 mg, 49 %), LCMS (m/e) 479 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,14 (dd, 1H, J = 2,3, 8,1 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,92 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 3,89 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,16 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,85 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,57 (q, 2H, J = 7 Hz), 1,10 (t, 1H, J = 7 Hz).

25 Ejemplo 445. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-acetamida

30 445A) Se añadió (1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamina (1,10 g, 9,68 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). El matraz se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió 2,4,5-Tricloropirimidina (1,60 g, 8,72 mmol). Se formó un precipitado, y la reacción se agitó 10 min antes de que se añadiesen simultáneamente Trietilamina (3,00 ml, 21,5 mmol) y acético anhídrido (1,20 ml, 12,7 mmol) a través de jeringas. Después de 15 min, se eliminó el enfriamiento externo, y el contenido se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min, el contenido se repartió entre 100 ml de DCM y 100 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo una vez con 100 ml de DCM. Las fracciones orgánicas se lavaron una vez con 100 ml de salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y a continuación se concentraron en 8g de Celite, y se cromatografiaron en un cartucho ISCO (120 g, EA: Hex al 0-100 %), con el producto que empezaba a eluirse al 75 %.

35 Se aisló N-((1R, 2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-acetamida como un sólido blanco (1,08 g, 41 %). PF= 222-225 °C; LCMS (m/e) 303 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 6,30 (d, 1H, J = 7 Hz), 5,69 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,83 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,33 (m, 4H).

40 445b) Se añadió N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-acetamida (170,0 mg, 0,5607 mmol) en un vial, seguido de una solución de 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (103,0 mg, 0,5413 mmol) en 2-Metoxietanol (7 ml, 90 mmol). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-Dioxano (0,20 ml) y la reacción se calentó a 120 °C. Después de 4,5h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 530 mg, 1,68 mmol) y se agitó 30 min. El polímero se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se concentró en Celite, a continuación, se cromatografió (SiO₂ de 2X12g, ISCO, (NH₄OH: MeOH al 5 %):DCM) al 0-10 % para proporcionar N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-acetamida como un sólido beige (170 mg, 69 %). Pf = 248 a 250 °C; LCMS (m/e) 457 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,77 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,81 (m, 2H), 2,81-2,91 (m, 4H), 2,5-2,6 (m, 6H), 2,26 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,10 (t, 3H, J = 7 Hz).

50 Ejemplo 446. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

55 446a) Se añadió (1R,2R)-Ciclohexano-1,2-diamina (1,10 g, 9,68 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). El matraz se enfrió a 0 °C, a continuación, se añadió 2,4,5-Tricloropirimidina (1,60 g, 8,72 mmol). Se formó un precipitado, y la reacción se agitó 10 min antes de que se añadiesen simultáneamente Trietilamina (3,00 ml, 21,5 mmol) y Trifluoroacético anhídrido (1,8 ml, 12,9 mmol) a través de jeringas. Después de 15 min, se eliminó el enfriamiento externo, y el contenido se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min, el contenido se repartió entre 100 ml de DCM y 100 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo una vez con 100 ml de DCM. Las fracciones orgánicas se lavaron una vez con 100 ml de salmuera, se secaron (sulfato de sodio), y a continuación se concentraron en 8g de Celite y se cromatografiaron en un cartucho ISCO (120 g, EA: Hex al 0-100 %), con el producto que empezaba a eluirse al 50 %.

60 Se observó una mezcla de mono- y bis-trifluoroacetilación. Una única fracción fue mono-acetilación pura, que se concentró para proporcionar N-((1R, 2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

65

(206 mg, 7 %) como una espuma blanca, LCMS (m/e) 357 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,53 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,05 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,42 (m, 4H).

5 446b) Se añadió N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (204 mg, 0,571 mmol) en un vial, seguido de una solución de 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (106 mg, 0,557 mmol) en 2-Metoxietanol (7 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 Men 1,4-Dioxano (0,2 ml), y la reacción se calentó a 120 °C. Después de 7h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 530 mg, 1,68 mmol), y se agitó 30 min. El polímero se filtró, y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM, a continuación, se sometió a cromatografía (SiO₂ d 2X12g, ISCO, MeOH:DCM al 0-10 %) para proporcionar N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (128 mg, 45 %) como un sólido beige. P.F.= 165 °C; LCMS (m/e) 511 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,93 (s, 1H), 5,27 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 3,99 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 4H), 2,30 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,16 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,8-1,9 (m, 2H), 1,2-1,6 (m, 8H).

15 Ejemplo 447. 3-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-1,1-dimetil-urea

20 Se combinaron N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (78 mg, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (125 mg, 0,904 mmol) en metanol (10 ml), y se calentaron a 45 °C. Después de agitarse 3,5 d, la reacción alcanzó ~60 % de la finalización. Después de 3 d adicionales, la mezcla se evaporó a sequedad, pero la reacción se completó según se determinó por HPLC de material resolubilizado (DCM: MeOH). La mezcla se volvió a concentrar a sequedad después de filtrar los sólidos. Se añadieron 1,4-Dioxano (5 ml) seguido de Trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (21 uL, 0,23 mmol), y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación O. N, se añadieron 0,5 ml de DMF, y la mezcla se sometió a ultrasonidos para ayudar en la solubilización de todos los contenidos. Después de 24 horas adicionales, se añadió cloruro de N, N-dimetilcarbamoilo (50 uL, 0,5 mmol) y se continuó la agitación. Después de 24h, se añadió cloruro de N,N-Dimetilcarbamoilo (50 uL, 0,5 mmol) junto con 3 ml de diclorometano para ayudar en la solubilidad y para enjuagar las paredes laterales del matraz. Después de 5h, los contenidos se concentraron en Celite y se cromatografiaron en una columna ISCO, y se eluyeron al 10 % (NH₄OH: MeOH al 5 %):DCM. El producto se eluye mezcla disolvente polar al 10 %, y se recogió y se concentró para proporcionar 3-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-1,1-dimetil-urea (52 mg, 70 %) como una película amarilla. LCMS (m/e) 486 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,08 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,85 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,82 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,94 (m, 5H), 2,68 (s, 6H), 2,62 (m, 7H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 5H), 1,12 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

35 Ejemplo 448. 2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida

40 Se combinaron (R)-3-(7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (82 mg, 0,30 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (81 mg, 0,27 mmol), y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-Dioxano (0,20 ml) en 2-Metoxietanol (2,5 ml) y se calentó a 120 °C. Después de dos horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con 10 ml de dietiléter. Se formó una mezcla de sólidos y goma, que era intratable, de modo que la mezcla se diluyó adicionalmente con 10 ml de DCM y se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 0,64 g, 2,0 mmol) y se agitó durante 4 h, a continuación se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco, que se disolvió en DCM/MeOH, y se cromatografió (ISCO, 2X12g, MeOH:DCM al 0-5 %) para proporcionar 2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (72 mg, 49 %) como un sólido blanco. P.F.= 188 - 191 °C; LCMS (m/e) 535 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,07 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 7,8, 8,0 Hz), 7,28 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H, J = 7,4, 7,7 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,88 (s, 1H), 4,40 (br m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,04 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,85 (m, 8H), 2,7 (m, 3H).

55 Ejemplo 449. N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida

60 Se combinaron (R)-3-(7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (82 mg, 0,30 mmol), N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (95 mg, 0,28 mmol), y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-Dioxano (0,20 ml) en 2-Metoxietanol (2,5 ml) y se calentó a 120 °C. Después de dos horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con 10 ml dietiléter. Se formó una mezcla de sólidos y goma, que era intratable, de modo que la mezcla se diluyó adicionalmente con 10 ml de DCM y se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol / g; 0,75 g, 2,37 mmol), se agitó durante 4 h, y a continuación se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite, que se cromatografió (ISCO, 2X12g, MeOH: DCM al 0-5 %). El producto se eluyó con MeOH al 5 %, para dar N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida (145 mg, 90 %) como una espuma blanquecina. LCMS (m/e) 577 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,88 (s, 1H), 5,42 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,41 (br s, 1H), 4,05

(m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz), 3,50 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz), 3,22 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 7H), 2,79 (s, 3H), 2,5-2,8 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,36 (m, 4H).

5 Ejemplo 450. N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

10 Se añadió N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (776 mg, 2,17 mmol) en un vial, seguido de una solución de 3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino (447 mg, 2,03 mmol) en 2-Metoxietanol (15 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-Dioxano (1,1 ml) y la reacción se calentó a 120 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 85 ml de éter. La sal de HCl se formó como un aceite, no un sólido, de modo que se volvió a disolver mediante la adición de MeOH y DCM. A continuación, se añadió la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 2,45 g, 7,7 mmol), y se agitó durante 1 h y se filtró antes de la concentración. El residuo se disolvió en DCM, a continuación, se cromatografió (SiO₂ de 2X12g, ISCO, MeOH: DCM al 0-10 %) para proporcionar N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (414 mg, 38 %) como un sólido beige. Pf = 180-182 °C; LCMS (m/e) 541 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,81 (s, 1H), 5,22 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,0 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,54 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,36 (s, 3H), 2,92 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,2-1,5 (m, 4H).

20 Ejemplo 451. N*4*-((1R,2R)-2-Amino-ciclohexil)-5-cloro-N*2*-[3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

25 Se disolvió N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (313 mg, 0,578 mmol) en metanol (10 ml) y se añadió 1,0 M de hidróxido de potasio en agua (3,0 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 7 h, momento en el que la reacción había alcanzado la finalización por HPLC. La reacción se enfrió a continuación, se vertió en 30 ml de bicarbonato de sodio saturado, 20 ml de agua, a continuación se extrajo 4X 50 ml de DCM, se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar la amina como una película blanquecina (260 mg, 100 %). LCMS (m/e) 445 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,79 (s, 1H), 5,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,75 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 2,75 (m, 6H), 2,58 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,32 (m, 6H).

35 Ejemplo 452. Ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico de ((1R,2R)-2-(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-amida

40 Se disolvió N*4*-((1R,2R)-2-Amino-ciclohexil)-5-cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol), seguido de cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (0,025 ml, 0,23 mmol). Se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 min, a continuación se repartió entre 10 ml de bicarbonato de sodio saturado, y 10 ml de DCM, se separó y se extrajo la capa acuosa, 3X 10 ml de DCM. Se secaron los orgánicos combinados en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó en un cartucho de resina de ácido sulfónico, se lavó con metanol, se eluyó con amoníaco/metanol. Se concentró al vacío para volverse a concentrar en DCM que proporcionó un aceite. La purificación posterior en gel de sílice (MeOH: DCM al 0-10 %, SiO₂ de 12 g) dio ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico de ((1R,2R)-2-(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-amida (55 mg, 53 %) como una película incolora. LCMS (m/e) 591 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,18 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,97 (s, 1H), 5,36 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,31 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,61 (q, 2H, $J = 9,0$ Hz), 3,55 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,36 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,9 (m, 4H), 2,72 (m, 6H), 2,17 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,34 (m, 4H).

50 Los ejemplos 453-455 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 452, sustituyendo el cloruro de trifluoroetanosulfonilo con el cloruro de sulfonilo sustituido apropiadamente.

55 Ejemplo 453. Ácido etanosulfónico de ((1R,2R)-2-(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-amida

60 Se aisló en un rendimiento del 32 % como una espuma marrón. LCMS (m/e) 537 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,77 (s, 1H), 5,46 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 5,00 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,6-3,1 (m, 11H), 2,21 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,37 (m, 5H), 1,20 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Ejemplo 454. Ácido ciclopropanosulfónico de ((1R,2R)-2-(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-amida

65 Se aisló en un rendimiento del 41% como una espuma blanquecina. LCMS (m/e) 549 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,77 (s, 1H), 5,39 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 5,30 (s, 1H), 3,87

(m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,75 (m, 6H), 2,24 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,39 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,72 (m, 1H).

5 Ejemplo 455. Ácido propano-2-sulfónico de ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida

10 Se aisló en un rendimiento del 11 % como una película blanca. LCMS (m/e) 551 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,79 (s, 1H), 5,44 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,87 (m, 1H), 3,54 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,49 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,7-2,95 (m, 12H), 2,20 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,38 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

15 Ejemplos 456 y 457. 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7,2,1,0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida y éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7,2,1,0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzoico

20 Se combinaron 12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7,2,1,0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamina (101 mg, 0,435 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (0,140 g, 0,443 mmol), y ácido 10-canforsulfónico (0,141 g, 0,607 mmol) en alcohol isopropílico (4 ml) y se calentó con irradiación por microondas a 120 °C durante un total de 1,5 h. La mezcla se trató con resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 0,45 g, 1,4 mmol) y se agitó durante 30 min, se concentró al vacío y se cromatografió (ISCO SiO₂ 2X12g, MeOH: DCM al 0-10 %). El producto de amida se eluye con MeOH al 10 %, mientras que el éster se eluye antes en ~ 8 % de MeOH. Se aisló 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7,2,1,0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida como un sólido amarillo (95 mg, 43 %). P.F= 233-236 °C; LCMS (m/e) 511 (M + 1); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

25 Se aisló éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7,2,1,0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzoico como una espuma amarilla (15 mg, 6 %). LCMS (m/e) 540 (M + 1); RMN ¹H (EDCl₃, 400 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 9,5, 10,1 Hz), 7,0-7,2 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 5,24 (sept, 1H, J = 6,3 Hz), 3,75 (m, 1H), 3,53 (m, 3H), 3,34 (s, 4H), 3,09 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,33 (d, 6H, J = 6,3 Hz).

30 Ejemplo 458. Éster etílico del ácido (2-endo,3-endo)-3-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

35 458a) Se combinaron 2,4,5-Tricloropirimidina (335 mg, 1,83 mmol), clorhidrato de etilo 3-endo-aminobiciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-endo-carboxílico racémico (335 mg, 1,54 mmol), y carbonato de potasio (712 mg, 5,15 mmol) en Tetrahidrofurano (15 ml, 180 mmol;) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Después de 45h, la mezcla se diluyó con agua (50 ml), a continuación se extrajo 3x50 ml de DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (80 ml) y se secaron en sulfato de sodio, se concentraron al vacío y la cromatografía (ISCO SiO₂ de 40 g, EA: Hex al 0-15 %) proporcionó éster etílico del ácido (2-endo,3-endo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo [2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (276 mg, 55 %) como un sólido blanco. P.F= 100-102 °C; LCMS (m/e) 328 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,97 (s, 1 H), 7,08 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,36 (m, 1 H), 6,20 (m, 1H), 4,95 (m, 1 H), 4,07 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,28 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 1,20 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

40 458b) Se combinaron éster etílico del ácido (2-endo,3-endo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo [2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (263 mg, 0,801 mmol) y 3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina (179 mg, 0,812 mmol) en un matraz de fondo redondo en 2-Metoxietanol (10 ml), se añadió 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (0,4 ml) y la mezcla se calentó a 115 °C durante 3 h. La reacción se enfrió, generando un sólido, que se diluyó con 50 ml de éter anhidro, y los sólidos se recogieron por filtración. El producto era un sólido pegajoso tras el secado, de modo que se transfirió a un RBF con 60 ml de metanol, se trató con resina de carbonato macroporoso (0,5 g, 1,6 mmol), se filtró y se recogió. La concentración al vacío proporcionó éster etílico del ácido (2-endo,3-endo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (316 mg, 77 %) como una espuma aceitosa, ~ 85% de pureza por HPLC. LCMS (m/e) 512 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,07 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,90 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,35 (s, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 1,63 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 1,46 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

50 Ejemplo 459. Amida del ácido (2-endo,3-endo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

55 Se disolvió éster etílico del ácido (2-endo,3-endo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (316 mg, 0,617) en metanol (5 ml) y se añadió 1,0 M de hidróxido de potasio en agua (1,0 ml). Después de 4 h, la solución se acidificó con NH₄Cl al

10 % (10 ml) y se extrajo 4x20 mL de DCM. HPLC y LCMS indicaron una mezcla del ácido y el éster de metilo. El material crudo se volvió a disolver en 5 ml de dioxano y se añadió 1 ml de KOH 1 M. Después de 5 h, la HPLC mostró la hidrólisis completa. El material se vertió en 20 ml de NH₄Cl al 10 %: 20 ml de DCM. El pH se ajustó a pH 6 con HCl 1 N, dando una emulsión. Se reposó durante la noche para proporcionar algunas partes, de modo que se separaron las capas y la acuosa, se extrajo 3X10 mL de DCM. Las capas orgánicas, que tenían una emulsión similar a un sedimento, se diluyeron con agua (20 ml), pero no se produjo partición alguna. La emulsión se concentró al vacío, se mezcló con tolueno, dando 1,2 g de sólidos. Se utilizó media parte de este producto sin purificación para la siguiente reacción. El ácido (2-endo,3-endo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico crudo (150 mg, 0,31 mmol) se suspendió en DMF y 4-metilmorfolina (0,50 ml, 4,5 mmol), se enfrió a 0 °C y se añadió 1,00 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (1,0 ml). Después de 30 min, se añadió 2,00 M de amoníaco en metanol (0,80 ml). La reacción se agitó durante 30 min, a continuación se añadió bicarbonato de sodio ac (3 ml). La mezcla se filtró en Celite y se concentró al vacío. La purificación por RP-HPLC (acetonitrilo: agua al 7 a 27 %) seguido de la formación de la base libre con resina de carbonato macroporoso proporcionó amida del ácido (2-endo,3-endo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico (37 mg, 25 %) como un sólido blanco. P.F.= 183-186 °C; LCMS (m/e) 483 (M + 1); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,31 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,1-3,4 (m, 13H), 2,90 (m, 4H), 2,72 (m, 6H), 1,50 (m, 2H).

20 Ejemplo 460. 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

Se combinaron 1-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina (271 mg, 1,53 mmol) y 3-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (425 mg, 1,28 mmol) en 2-Metoxietanol (10 ml) y se añadió 4,00 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-Dioxano (1, 0 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 6 h, a continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se añadiese la resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 2,2 g, 6,95 mmol) y se agitó a ta durante 1 h, se filtró a continuación se concentró al vacío para dar un aceite. El material se cromatografió en una columna ISCO (40 g, (NH₄OH: MeOH al 5 %): DCM al 0-15 %, carga seca de celite). El producto impuro se eluyó con disolvente polar al 15 %, de modo que se purificó mediante RP-HPLC (acetonitrilo: agua al 5-25 %). El material limpio se concentró seguido por la formación de la base libre con resina de carbonato macroporoso para proporcionar 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (13 mg, 2 %) como una película naranja. LCMS (m/e) 472 (M + 1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,04 (s, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,72 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,68 (s, 3H).

Ejemplo 461. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

40 461a) Se colocó 7-Metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (215 mg, 0,967 mmol) en un vial cerrado, se suspendió en acetonitrilo (10 ml) y a continuación se añadió (S)-2-trifluorometil-oxirano (130 uL, 1,5 mmol), seguido de resina de carbonato macroporoso (carga de 3,16 mmol/g; 0,810 g, 2,56 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se filtró y concentró al vacío para proporcionar (S)-1,1,1-Trifluoro-3-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-propan-2-ol como un aceite naranja (316 mg, 97 %), que se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,67 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,6-3,0 (m, 10H); RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz) δ -78,7 (s).

461b) Se disolvió (S)-1,1,1-Trifluoro-3-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-propan-2-ol (316 mg, 0,95 mmol) en 10 ml de metanol, se añadieron Pd/C al 10 %, 50 % húmedo (05:45:50, Paladio: negro de carbón: Agua, 0,105 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (balón) durante la noche. La filtración a través de Celite con metanol proporcionó (S)-3-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (268 mg, 93 %), que se utilizó sin purificación adicional. Se calentaron (S)-3-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (88 mg, 0,29 mmol), N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (101 mg, 0,298 mmol), y ácido 10-canforsulfónico (0,10 g, 0,43 mmol) en 2-metoxietanol (4 ml) en un vial de microondas a 120 °C durante un total de 4 h. La solución marrón claro se diluyó con 3 ml de solución de bicarbonato saturado, dando lugar a una suspensión, que se añadió a 12 ml de solución de bicarbonato saturado, que se mezcló por completo y a continuación se filtró para proporcionar el producto en ~ 80 % de pureza por HPLC (93 mg). La trituración en éter dio un aceite, de modo que el lavado del material purificado por RP-HPLC (acetonitrilo: agua al 10-30 %) seguido de la formación de la base libre con resina de carbonato macroporoso proporcionó N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida como sólidos blanquecinos (81 mg, 46 %). P.F.= 122-127 °C; LCMS (m/e) 608 (M + 1); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,4-3,7 (m, 6H), 3,25 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,2-1,6 (m, 5H).

65

Ejemplo 462. (S)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-tri fluoro-propan-2-ol

5 Se calentaron (S)-3-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (88 mg, 0,29 mmol), (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (0,104 g, 0,292 mmol), y 10 ácido - Canforsulfónico (0,10 g, 0,43 mmol) en un vial de microondas a 120 °C durante un total de 5 h, después durante 1,5 horas a 140 °C. Se añadió la solución marrón oscuro a una solución de bicarbonato de sodio saturado (15 ml), se agitó durante 5 min y a continuación se eliminó el sobrenadante y los sólidos se agitaron con 10 ml de agua. Estos sólidos se purificaron mediante RP-HPLC (acetonitrilo: agua al 10-30 %) seguido de la formación de la base libre con resina de carbonato de macroporoso para proporcionar (S)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol como sólidos amarillos (64 mg, 36 %). P.F= 95-102 °C; LCMS (m/e) 624 (M + 1); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,93 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,85 (m, 10H), 3,3-3,5 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,85 (m, 2H).

15 Ejemplo 471. Clorhidrato de N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida

20 471a) Síntesis de 2-Fluoro-4-nitrobenzoato de metilo.

A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron 2-fluoro-4-nitrobenzoico (11,68g, 63,1mmoles), tolueno (200 ml) y metanol (30 ml), respectivamente.

25 Se añadió Trimetilsilildiazometano (2M) en dietiléter (38 ml, 76mmoles) gota a gota a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se agitó durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron a continuación al vacío para proporcionar un sólido amarillo. El disolvente residual se coevaporó con metanol (100 ml) para dar 12,52g de sólido amarillo (rendimiento del 100 %). RMN ¹H (DMSO)-δ-8,28 (d, 1H, J=7,58Hz), 8,10-8,22 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

30 471b) Síntesis de 8-Nitro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-5-ona. A un matraz de fondo redondo de 300 ml, se añadieron 2-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (12,52, 63 mmoles), etilendiamina N-metilo (4,82g, 65mmoles), DMF (200 ml) y K₂CO₃ (10,49g, 76mmoles), respectivamente. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 900 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo y se agitó durante una hora. A continuación el sólido se filtró y se lavó con agua. El agua residual se eliminó al vacío durante la noche. El sólido se repartió entre dietiléter y metanol (9/1). El sólido se filtró y se lavó para proporcionar 9,20g de sólido amarillo brillante (rendimiento del 41,6 %). RMN ¹H (DMSO)-δ- 8,50 (bs, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 3,23,38 (m, 4H), 2,90(s, 2H).

35 471c) Síntesis de 8-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-5-ona. A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron 8-nitro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-5-ona (6,70g/30,3 moles), Pd/C al 10 % (1,30g, catalítico) y etanol (300 ml). La mezcla heterogénea se evacuó al vacío y se cargó con hidrógeno a través de un balón. Este protocolo se repitió tres veces. La reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente en balón de hidrógeno durante 18 horas. Se añadió DMF (300 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante una hora. El contenido se filtró a continuación a través de Celite, y se lavó con metanol a reflujo. El disolvente se eliminó a continuación al vacío para proporcionar 4,33g de sólido marrón (rendimiento del 75 %). RMN ¹H-(DMSO)-δ- 7,69 (bs, 1H), 7,18 (d, 1H, J=10,34Hz), 6,09 (dd, 1H, JJ=8,34, 2,02Hz), 6,04 (d, 1H, J=2,02Hz), 5,40 (s, 2H), 3,12 (bs, 4H), 2,70 (s, 3H).

40 471d) Síntesis de 8-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina.

50 A un matraz de fondo redondo de 1 litro, se añadieron 8-amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4] diazepina-5-ona (4,33g, 22,6mmoles) y dioxano (300 ml). La mezcla se calentó a continuación a 600 °C. Se añadió complejo de borano sulfuro de dimetilo 5M en dietiléter (40 ml, 200 mmoles) gota a gota durante treinta minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Tras enfriarse a temperatura ambiente, se añadió el contenido de la reacción a una solución de metanol que se agitaba (300 ml), y se agitó durante una hora. Los disolventes se eliminaron a continuación al vacío para proporcionar un residuo pegajoso. El residuo se repartió con metanol (20 ml), y se añadió a HCl 6N (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a continuación a reflujo durante una hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (1X200ml). La fase acuosa se basificó a pH 8 con NaOH al 50 %, y se extrajo con acetato de etilo (2x250ml). El orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó a sequedad. El producto (2,58g, rendimiento del 64 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y amoniaco en metanol (amoniaco al 2 % a 25 % en metanol) como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 6,90 (d, 1H, J=7,83Hz), 6,30 9s, 1H), 6,21 (dd, 1H, JJ=7,83, 2,02)3,83 (s, 2H), 3,47 (s, 2H)3,03-3,08 (m, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

60 471e) Síntesis de N,N-(2-nitrofenil)-bis-metanosulfonamida

65

A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron 2-nitroanilina (9,53g, 67,6 mmoles) y piridina (250 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (27,5ml, 338 mmoles) gota a gota durante 30 minutos en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a continuación al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se disolvió a continuación en diclorometano (500 ml). La solución de diclorometano se lavó con HCl 1N (300 ml), agua (300 ml) y salmuera (200 ml). El orgánico se secó a continuación en sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano (150 ml). El disolvente se eliminó para proporcionar el sólido oscuro (15,00g, rendimiento del 84 %).

RMN ¹H-(DMSO)- δ - 8,18 (d, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H), 3,57 (s, 6H).

471f) Síntesis de N-(2-nitrofenil)-metanosulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron N,N-(2-nitrofenil)-bis-metanosulfonamida (15,00g, 56,7 mmoles) y THF (200 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (55 ml, 55 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se repartió con acetato de etilo (500 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a sequedad. El producto deseado (5,70g, rendimiento del 47 %) se aisló por cromatografía en columna con hexano y acetato de etilo como eluyentes. RMN ¹H-(CDCl₃)- δ - 9,83 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 3,24 (s, 3H).

471g) Síntesis de N-(2-Amino-fenil)-metanosulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron N-(2-nitro-fenil)-metanosulfonamida (5,70g, 26,4mmoles), etanol (250 ml), y Pd/C al 10 % (1,10g). La reacción se evacuó y se cargó con hidrógeno a través de un balón tres veces. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (200 ml). El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido blanco (5,00g, rendimiento del 100 %). RMN ¹H-(DMSO)- δ - 8,70 (bs,1H), 7,06 (d, 1H), 7,00(t, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 5,10 (bs, 2H), 2,90(s, 3H).

471h) Síntesis de N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron N-(2-amino-fenil)-metanosulfonamida (2,00g, 10,7 mmoles), 2,4,5-tricloropirimidina (6 g, 32,6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 500 °C durante 3 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó en magnesio en sulfato. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó al vacío. El producto (1,30g, rendimiento del 36 %) se aisló por cromatografía en columna con hexanos y acetato de etilo como eluyente. RMN ¹H-(DMSO)- δ - 9,30 (s, 1H), 9,07 (s, 1h), 8,39 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,23-7,40 (m, 1H), 3,00(s, 3H).

471 i) Síntesis de clorhidrato de N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida: A un vial de reacción de cierre seguro de 40 ml, se añadieron 8-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina (0,33g, 2mmoles), 2-metoxietanol (6 ml) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida (0,60g, 1,8mmol), HCl 4M en dioxano (1 ml, 4mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con 2-metoxietanol frío para proporcionar un sólido blanco (0,60g, rendimiento del 70 %). RMN ¹H-(DMSO)- δ - 9,32 (s, 1H), 8,99 (bs, 2H), 8,90 (bs, 1H), 8,26(s, 1H), 7,83(d, 1H, J=6,82Hz), 7,45 (d, 1H, 7,58Hz), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J=8,59Hz), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J=8,59), 4,05 (bs, 2H), 3,17 (bs, 2H), 3,10 (bs, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), LCMS (ESI+) 510,14 (M+H); Pf= 270-274°C.

Ejemplo 472. Éster metílico del ácido {8-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonilamino-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-acético.

Síntesis de éster metílico del ácido {8-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonilamino-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-acético. A un vial de reacción de cierre seguro de 40 ml, se añadieron clorhidrato de N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida (53 mg, 0,11mmol), bromoacetato de metilo (0,010ml, 0,11mmol), tetrahidrofurano (5 ml), y base de Hunig (0,2 ml, 1,2mmoles). La reacción se calentó a continuación a 70 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a continuación al vacío. El producto (25 mg, rendimiento del 41 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y metanol como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)- δ - 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=7,33Hz), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J=7,08Hz), 7,02-7,35 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J=8,34Hz), 6,86 9d, 1H, J=8,08Hz), 6,82 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,02 (bd, 2H, J=4,65Hz), 2,96 (bd, 2H, J= 5,31Hz), 2,91 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), LCMS (ESI+) 546,31 (M+H); Pf= 106-124 °C.

Ejemplo 473. Éster del ácido acético de 2-{8-[5-cloro-4-(2-metanosulfonilamino-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-etil,

Síntesis de éster del ácido acético de 2-{8-[5-cloro-4-(2-metanosulfonilamino-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-etil. El producto (15 mg, rendimiento del 24 %) se aisló como se describe en el Ejemplo 472. RMN ¹H-(CDCl₃)- δ - 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J= 7,58Hz), 7,51 (d, 1H, J= 7,33Hz), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,20-7,25 (bs, 1H), 6,93-7,08(m, 2H), 6,94 (s,1H), 4,35-4,55 (m, 2H), 4,00-4,20 (m, 2H), 3,15-3,35 (m, 4H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), LCMS (ESI+) 560,12(M+H); Pf= 86-120

°C.

Ejemplo 474. Síntesis de N-{2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonyl-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida

5 Síntesis de N-{2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonyl-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida. El producto (30 mg) se aisló como se describe en el ejemplo 472. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ-8,06 (s, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,00-7,09 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,57-3,65 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); LCMS (ESI+) 552,41 (M+H); Pf= 95-161 °C (espuma).

Ejemplo 475. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

15 Síntesis de N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. A un vial de reacción de cierre seguro de 40 ml, se añadieron 8-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepina (0,33g, 2mmoles), etanol metoxi (6 ml), y N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (0,51 g, 1,15mmol), HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a continuación al vacío para proporcionar un sólido amarillo. El producto (0,53g, rendimiento del 74 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y amoníaco en metanol (amoníaco en metanol al 2 % a 30 %) como eluyente. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 9,02 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J=8,59Hz), 7,16 (bs, 2H), 6,93 (d, 1H, J=7:58), 6,67 (d, 1h, J=7,58Hz), 3,80-3,90 (bm, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,30-3,40 (bm, 1H), 3,17 (d, 1H, 5,2Hz), 2,92 (s, 3H), 2,83-2,90 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,15-1,48 (m, 4H), LCMS (ESI+) 480,13 (M+H); Pf= 153-206 °C.

Ejemplo 476. Éster del ácido acético de 2-{8-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonylamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-etil

30 Síntesis de éster del ácido acético 2-{8-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonylamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-etil. A un vial de reacción de cierre seguro de 40ml, se añadieron N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (90 mg, 0,19mmol), acetato de 2-bromoetil (36 mg, 0,21mmol), trietilamina (0,3ml, 2,1mmol), KI (10 mg, catalítico), y DMF (5 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido marrón. El producto deseado (64 mg, rendimiento del 54 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y metanol como eluyente. , RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,94 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=7,58Hz), 7,06 (d, 1H, J=8,08Hz), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s,1H), 5,37 (d,1H, J=7,58Hz), 5,31 (d, 1H, J=7,58Hz), 4,20 (t, 2H, J=5,81Hz), 3,85-4,00 (m, 3H), 3,15-3,30 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 4H), 2,91 (s,3H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (t, 2H, J=6,13Hz), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 4H) LCMS (ESI+) 566,41 (M+H); Pf= 110-142 °C.

Ejemplo 477. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonyl-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

45 Síntesis de N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonyl-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. El producto (58 mg, rendimiento del 61 %) se aisló como se describe en el ejemplo 472. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 9,14 (s, 1H), 7,94 (s,1H), 7,40 (d, 1H, J=8,09Hz), 7,26 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J=8,84Hz), 7,01 (d, 1H, J=8,84Hz), 6,72 (d, 1H, J=7,58Hz), 4,26 (s, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 2,87(s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,20-1,45 (m, 4H) LCMS (ESI+) 558,14 (M+H); Pf= 160-164 °C.

Ejemplo 478. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamiino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

55 Síntesis de N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamiino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida. A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron éster de ácido acético de 2-{8-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonylamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-etil (50 mg, 0,09mmole), dioxano (5 ml), y LiOH 1 M (1 ml, 1 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se acidificó a continuación a pH 2 con HCl 1N. Los disolventes se eliminaron al vacío para dar un sólido blanco. El producto deseado (10 mg, rendimiento del 21 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y amoníaco en metanol como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,93 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J=7,83Hz), 7,04 (d, 1H, J=7,83Hz), 6,93 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,38 (d, 1H, J=5,73Hz), 5,29 (s, 1H), 3,82-3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (t, 2H, J=5,31Hz), 3,15-3,30 (m, 1H), 2,99 (bs, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,61 (t, 2H, J=5,30Hz), 2,10-2,30 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 4H) LCMS (ESI+) 524,38 (M+H); Pf= 181-190 °C.

Ejemplo 479. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

Síntesis de N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. El producto (18 mg, rendimiento del 24 %) se aisló como se describe en el ejemplo 476. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ-7,93 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J=8,34Hz), 7,08 (d, 1H, J=8,09Hz), 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,18-3,30 (m, 1H), 3,06 (bs, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,47 (d, 2H, J=4,72Hz), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 4H), 0,70-0,90 (m, 1H), 0,59 (d, 2H, J= 5,40Hz), 0,19 (d, 2H, J=4,80Hz), LCMS (ESI+) 534,38 (M+H); Pf= 175-210 °C.

Ejemplo 480. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

Síntesis de N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. El producto (30 mg, rendimiento del 40 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el Ejemplo 472 como un sólido espumoso. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,95 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,18-3,30 (m, 1H), 3,06 (bs, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,60 -1,85 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 4H), LCMS (ESI+) 518,09 (M+H).

Ejemplo 481. Dimetilamida del ácido 8-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[c][1,4]diazepina-4-carboxílico.

Síntesis de dimetilamida del ácido 8-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico. El producto (30 mg, rendimiento del 50 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 476. RMN ¹H (CDCl₃)- 7,93 (s, 1H), 7,11 (bs, 2H), 6,94 (bs, 1H), 6,87 (bs, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,18-3,27 (m, 1H) 3,12-3,17 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,15-2,28 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 4H), LCMS (ESI+) 551,40 (M+H); Pf= 110-114 °C.

Ejemplo 482. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(imidazol-1-carbonil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

Síntesis de N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(imidazol-1-carbonil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. El producto (72 mg, rendimiento del 63 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el Ejemplo 472. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J=7,83Hz), 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,48 (d, 1H, J=7,58Hz), 5,35 (d, 1H, J=7,50Hz), 4,55 (s, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 3,81 (bs, 2H), 3,18-3,32 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,16-2,32 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 4H), LCMS (ESI+) 574,40 (M+H); Pf= 112 °C (espuma).

Ejemplo 483. 2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

483a) Síntesis de clorhidrato de 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida: A un vial de reacción de cierre seguro de 40 ml, se añadieron 8-amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina (0,33g, 2mmol), 2-metoxietanol (6 ml) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (0,53g, 1,8mmol), HCl 4 M en dioxano (1 ml, 4mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con 2-metoxietanol frío para proporcionar un sólido blanco (0,48g, rendimiento del 56 %). LCMS (ESI+) 438,10 (M+H).

483b) Síntesis de 2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida.

A un vial de reacción de cierre seguro de 40 ml, se añadieron N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (70 mg, 0,15mmol), cloruro de metanosulfonilo (21 mg, 0,21mmol), trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmol), y THF (5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El producto (20 mg, rendimiento del 26 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y metanol como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 11,11 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J=8,59Hz), 8,11 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J= 8,83Hz), 7,44 (t, 1H, J=8,08Hz), 7,22 (d, 1H, J=8,34Hz), 7,17 (d, 1H, J=7,33Hz), 7,08 (t, 1H, J=7,83Hz), 6,98 (s, 1H), 6,21 (bs, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J=4,80Hz), 3,11 (t, 2H, J=4,80Hz), 3,03 (d, 3H, J=5,20Hz), 2,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), LCMS (ESI+) 516,10 (M+H); ; PF =200-207 °C.

Ejemplo 484. 2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

Síntesis de 2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. El producto (315 mg, rendimiento del 46%) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el

- 5 Ejemplo 483b. Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 473 para proporcionar 315 mg del producto deseado. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ-11,07 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J=8,59Hz, 7,40-7,53 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, J=8,09Hz), 7,05 (d, 2H, J=7,58Hz), 6,97 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,52 (t, 2H, J=5,56Hz), 3,38 (s, 3H), 2,92-3,07 (bm, 7H), 2,79 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, J=5,53H) LCMS (ESI+) 496,40 (M+H); PF =172-174 °C.
- 10 Ejemplo 485. 2-[5-Cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 15 485a) Síntesis de éster de ácido acético 2-[8-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-etil: A un vial de reacción de cierre seguro de 40ml, se añadieron 2-[5-cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (105 mg, 0,19mmol), acetato de 2-bromoetil (36 mg, 0,21mmol), trietilamina (0,3ml, 2,1mmol), KI (10 mg, catalítico), y DMF (5 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido marrón. El producto deseado (10 mg, 10 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y metanol como eluyente. LCMS (ESI+) 524,42 (M+H).
- 20 485b) Síntesis de 2-[5-Cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. El producto (2,4 mg, rendimiento del 26 %) se aisló como una espuma siguiendo el protocolo descrito en el Ejemplo 478. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 11,10 (s,1H), 8,64 (d, 1H, J=8,34Hz), 8,09 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=7,83Hz), 7,43 (t, 1H, J=7,58Hz), 7,20 (d, 1H, J=8,08Hz), 7,00-7,15 (m, 4H), 5,20-5,60 (bm, 1H), 4,67 (bs, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,74 (t, 2H, J=4,05Hz), 3,10 (bs, 4H), 3,04 (d, 3H, J=4,60Hz), 2,81 (s, 3H), 2,76 (t, 2H, J=4,05Hz), LCMS (ESI+) 482,38.
- 25 Ejemplo 486. 2-[5-Cloro-2-[4-(imidazol-1-carbonil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida.
- 30 Síntesis de 2-[5-Cloro-2-[4-(imidazol-1-carbonil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. El producto (22 mg, rendimiento del 28 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 483b. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 11,10 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J= 8,08), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=8,08Hz), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d,1H, J=7,58Hz), 6,70-6,85 (m, 2H), 6,18-6,30 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,75-3,83n(m, 2H), 3,18-3,25 (m, 2H), 3,04 (d, 3H, J=4,60Hz), 2,87 (s, 3H), LCMS (ESI+) 532,40 (M+H); PF =104 °C (espuma).
- 35 Ejemplo 487. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 40 Síntesis de 2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida. El producto (48 mg, rendimiento del 48 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 483b. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 11,07 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J=8,33Hz), 8,09 (s, 1 H), 7,40-7,55 (m, 2H), 7,02-7,20 (m,3H), 6,99 (s, 2H), 6,24 (bs, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,39 (bs, 2H), 2,95-3,10 (m, 7H), 2,80 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), LCMS (ESI+) 476,40 (M+H); PF =181-185 °C.
- 45 Ejemplo 488. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida
- 50 Síntesis de 2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida. El producto (2,6 mg, rendimiento del 5 %) se aisló como un sólido espumoso siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 483b. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 8,66 (d, 1H, J=8,33Hz), 8,09 (s, 1H), 7,40-7,55 (m, 2H), 7,02-7,20 (m,3H), 6,99 (s, 2H), 6,24 (bs, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,39 (bs, 2H), 2,95-3,10 (m, 9H), 2,80 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), LCMS (ESI+) 514,13 (M+H).
- 55 Ejemplo 489. Dimetilamida del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico
- 60 Síntesis de Dimetilamida del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico. El producto (78 mg, rendimiento del 95 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 483b. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 1,08 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J=8,33Hz), 8,10 (s,1H), 7,48 (d, 1H, J=7,83Hz), 7,40 (t, 1H, J=8,33 Hz), 7,00-7,20 (m, 3H), 6,99 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (bs, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,49 (bs, 2H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,03 (d, 3H, J=4,53Hz), 2,84 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), LCMS (ESI+) 509,40 (M+H); PF =108 °C (espuma).
- 65 Ejemplo 490. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 490a) Síntesis de éster terc-butílico del ácido 8-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e] [1,4]-diazepina-4-carboxílico. A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron 8-amino-1-metil-1,2,3,4-

- 5 tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina (1,50 g, 8,47mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (4,00g, 18, 6mmol), THF (50 ml), y carbonato potásico (3,50g, 25,4mmol), respectivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió con agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). El orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El producto deseado (2,43g, rendimiento del 98 %) se aisló por cromatografía en columna con hexano y acetato de etilo como eluyente. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 9,19 (bs, 1H), 7,12 (bs, 1H), 6,85-7,04 (m, 2H), 4,20 (bs, 2H), 3,50 (bs, 2H), 2,84-3,00 (bd, 2H, rot.), 2,79 (s, 3H), 1,48 (s,9H), 1,34 (s, 9H).
- 10 490b) Síntesis de éster terc-butílico del ácido 7-bromo-8-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico. A una matraz de fondo redondo de 200 ml, se añadieron éster terc-butílico del ácido 8-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico (5,00g, 13,2 mmol), y DMF. Se añadió N-Bromosuccidimida (2,88g, 16,2mmol) poco a poco durante 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió diclorometano (500 ml). La capa orgánica fue se lavó con agua (100 ml), y posteriormente con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano. La fase orgánica se movió a continuación al vacío para dar un sólido marrón. El producto deseado (5,20g, rendimiento del 86 %) se aisló por cromatografía en columna con hexanos y acetato de etilo como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,84 (bs,1H), 7,40 (bs, 0,3H, rot), 7,26 (bs, 0,7H, rot.), 6,96 (bs, 1H), 4,33 (bs, 0,6H, rot.), 4,26 (s, 1,4H, rot.), 3,61 (bs, 2H), 2,92-3,03 (m, 5H), 1,53 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).
- 20 490c) Síntesis de éster terc-butílico del ácido 7-terc-Butoxicarbonilamino-8-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico. A un matraz de fondo redondo de 25 ml con condensador, se añadieron éster terc-butílico del ácido 7-bromo-8-terc-butoxicarbonilamino-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico (478 mg, 1,0 mmol), acetato de paladio (II) (12 mg, 0,05 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (70 mg, 0,2 mmol), y bis(neopentilglicolato)diboro (0,983g, 4,3 mmol). El sólido combinado se eliminó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron dioxano (8 ml) y trietilamina (0,6 ml, 4,3 mmol) respectivamente, La reacción se calentó a continuación a reflujo durante una hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a continuación al vacío para dar un sólido marrón. El producto deseado (400 mg, rendimiento del 87 %) se aisló por cromatografía en columna con hexanos y acetato de etilo como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 8,93 (bs, 1H), 7,87 (bs, 1H), 7,64 (bs, 0,5H, rot.), 7,57 (bs, 0,5H, rot.), 4,41 (bs, 0,5H, rot.), 4,31 (bs, 0,5H, rot.), 3,81(bs, 4H), 3,58-3,65 (bm, 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 0,93 (s, 6H).
- 25 490d) Síntesis de éster terc-butílico del ácido 7-terc-butoxicarbonilamino-8-hidroxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico. A un matraz de fondo redondo de 25ml, se añadieron éster terc-butílico del ácido 7-terc-butoxicarbonilamino-8-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico (3,80g, 7,8mmol) y THF (100 ml). Se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (15 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió diclorometano (125 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (200 ml), y posteriormente con salmuera. El orgánico se secó en sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano. El orgánico a continuación se movió al vacío para dar un aceite púrpura. El producto deseado (2,00g, rendimiento del 65 %) se aisló por cromatografía en columna con hexanos y acetato de etilo como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,80 (bs, 0,5H, rot.), 7,0 (bs, 0,5H, rot.), 6,85 (bs, 1H) 6,0 (bs, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,80-2,92 (m, 5H), 1,52 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).
- 35 490e) Síntesis de 8-metoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilamina. A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron éster terc-butílico del ácido 7-terc-butoxicarbonilamino-8-hidroxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepina-1-carboxílico (0,45g, 1,15 mmol), sulfato de dimetilo (0,2 ml), acetona (20 ml), agua (1 ml), y carbonato potásico (0,47g, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió con diclorometano (150 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido blanquecino. El sólido se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,5ml), y se agitó durante 18 horas. La reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se coevaporó con diclorometano (3X20m). El producto deseado (125 mg, rendimiento del 53 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y amoniaco en metanol como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,20 (s, 1H), 6,37 (s, 1 H), 4,0-4,40(m, 5H), 3,20-3,37 (m, 4H), 2,88 (s, 3H).
- 40 490f) 8-Metoxi-1-(2-metoxi-etil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilamina. A un matraz de fondo redondo de 25ml, se añadieron 8-metoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilamina (125 mg, 0,6 mmol), éter metílico de 2-bromoetil (200 mg, 1,5 mmol), acetona (20 ml), agua (1 ml), y carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El producto (95 mg, rendimiento del 60 %). LCMS (ESI+) 266,41 (M+H).
- 55 490g) Síntesis de N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida. El producto (28 mg, rendimiento del 29 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 475. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,98 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,25-5,35 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,55 (t, 2H, J=5,81 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,04 (bs, 2H), 2,70-2,99 (m, 5H), 2,79 (s, 3H), 2,68 (t, 2H, J=5,45Hz), 2,14-2,30 (m,
- 60 65

2H), 1,76-1,90 (m, 2H), 1,32-1,52 (m, 4H), LCMS (ESI+) 568,51; PF =89 °C (espuma).

Ejemplo 491. Amida de ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico

Síntesis de Amida de ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico. El producto (21 mg, rendimiento del 29 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 475. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 7,72 (s, 1H), 7,17 (bs, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,30-4,60 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 5H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,14-3,35 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,16 (bs, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,18-1,34 (m, 4H), LCMS (ESI+) 530,09 (M+H).

Ejemplo 492. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-metoxi-1-metil-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

492a) Síntesis de N-((R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. A un vial de reacción de cierre seguro de 40 ml, se añadieron 8-metoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilamina (0,21g 1 mmol), metoxietanol (6 ml), y N-[(1R, 2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (0,30g, 0,9 mmol), HCl 4M en dioxano (1 ml, 4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a continuación al vacío para dar un sólido amarillo. El producto (0,14g, rendimiento del 28 %) se aisló a través de cromatografía en columna con diclorometano y amoniaco en metanol (amoniaco al 2 % a 30 % en metanol) como eluyente.

LCMS (ESI+) 510,13 (M+H).

492b) Síntesis de N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-metoxi-1-metil-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida. A un vial de reacción de cierre seguro de 40 ml, se añadieron N-((R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (62 mg, 0,12 mmol), (R)-2- trifluorometil oxirano (30 mg, 0,27 mmol), 3,16 mmoles por gramo de carga de MP-carbamato (80 mg, 0,25 mmol), y acetonitrilo (10 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. El sólido se filtró y se lavó con metanol. El orgánico se concentró a sequedad. El producto deseado (18 mg, rendimiento del 24 %) se aisló mediante HPLC en fase inversa RMN ¹H-(DMSO)-δ- 8,43 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,20-4,80 (m, 2H), 3,82-4,00 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,10-3,60 (m, 7H), 2,91 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,85-2,10 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,10-1,40 (m, 4H), LCMS (ESI+) 623,38 (M+H); Pf= 63-66 °C (espuma).

Ejemplo 493. 5-Cloro-N*2*-(7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

Síntesis de 5-Cloro-N*2*-(7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. A un vial de reacción de cierre seguro de 40 ml, se añadieron 8-metoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilamina (0,21 g, 1 mmol), metoxietanol (6 ml), y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (0,30g, 0,8 mmol), ácido DL-10-canforsulfónico (0,47g, 2 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron metanol (10 ml) y MP-carbonato (0,70g, 2,2 mmoles). La reacción se agitó durante una hora. El sólido se filtró y se lavó con metanol. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido rojo. El producto (0,18g, rendimiento del 34 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y amoniaco en metanol (amoniaco al 2 % a 30 % en metanol) como eluyente. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 8,28 (d, 1H, J=8,08Hz), 8,06 (s, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,40 (bs, 1H), 6,72 (bs, 1H), 6,55 (bs, 1H), 6,54 (d, 1H, J=9,60Hz), 3,93 (s, 3H), 3,88-3,92 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,16 (t, 4H, J=4,55Hz), 3,06-3,18 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), LCMS (ESI+) 527,45 (M+H).

Ejemplo 494. 5-Cloro-N*2*-(4-metanosulfonil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

Síntesis de 5-Cloro-N*2*-(4-metanosulfonil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. El producto (18 mg, rendimiento del 27 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 493b. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,43 (d, 1H, J=9,35Hz), 4,28 (s, 2H), 3,70-3,83 (m, 10H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), LCMS (ESI+) 603,86 (M+H); Pf= 198-200 °C.

Ejemplo 495. 5-Cloro-N*2*-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

Síntesis de 5-Cloro-N*2*-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. El producto (20 mg, rendimiento del 30 %) se aisló siguiendo el

protocolo descrito en el ejemplo 476. RMN ¹H-(CDCl₃)-δ- 8,27 (d, 1H, J=8,84Hz), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,52 (d, 1H, J=8,59Hz), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,92 (m, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (t, 2H, J=5,06Hz), 3,39 (s, 3H), 3,01-3,08 (m, 4H), 2,92-2,99 (m, 4H), 2,65-2,75 (m, 5H), LCMS (ESI+) 584,16 (M+H); Pf= 68-82 °C.

5 Ejemplo 496. (R)-3-{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7-metoxi-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol

10 Síntesis de (R)-3-{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7-metoxi-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol. El producto (6 mg) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 492b. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 8,32 (bs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,15 (bs, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,20- 4,6 (bm, 5H), 3,70-3,90 (m, 12H), 2,03-3,25 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), LCMS (ESI+) 639,52 (M+H).

15 Ejemplo 497. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

20 497a) Síntesis de 1-Metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamina. A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron éster terc-butílico del ácido hidroxil-5-2,3,4,5-benzo-7-terc-butoxicarbonilamino-8-metil-tetrahydro[b][1,4]diazepina-1-carboxílico (0,20g, 1,0 mmol), 2,2,2-Trifluoroetil-triclorometilsulfonato (0,2 ml), metanol (15 ml) y carbonato potásico (0,28g, 2,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió con diclorometano (150 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido blanco. El sólido se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,5ml), y se agitó durante 18 horas. La reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se coevaporó con diclorometano (3X20m). El producto deseado (55 mg, rendimiento del 20 %) se aisló por cromatografía en columna con diclorometano y amoníaco en metanol como eluyente. RMN ¹H-(CD₃OD)-δ-9,34 (bs, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (bs, 0,5H, rot.), 5,75 (bs, 0,5H, rot.), 4,28 (q, 2H, JJ=16,42Hz, 8,33Hz), 4,10 (s, 2H), 3,18-3,31 (m, 2H), 3,05-3,14 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

30 497b) Síntesis de N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. El producto (56 mg, rendimiento del 47 %) se aisló como se describe en el ejemplo 475. RMN ¹H-(CD₃OD)-δ-7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,243 (s, 1H), 4,64 (q, 2H), 4,80-5,00 (m, 2H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,08-2,20 (m, 2H), 1,73-1,88 (m, 2H), 1,23-1,60 (m, 4H) LCMS (ESI+) 578,39 (M+H).

35 Ejemplo 498. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

40 Síntesis de N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. El producto (12 mg, rendimiento del 18 %) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 492b. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,08-7,43 (m, 2), 3,72-5,10 (m, 9H), 2,98-3,40 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,10-1,35 (m, 4H), LCMS (ESI+) 689,76 (M+H).

45 Ejemplo 499. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

50 499a) Síntesis de éster metílico de ácido 2-[(2-amino-etil)-isopropil-amino]-4-nitro-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadieron 2-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (9,00g, 45, 2 mmoles), etilendiamina N-isopropil (10 ml), y DMF (10 ml) a temperatura ambiente (emisión de calor a 70 °C). Después de enfriarse a temperatura ambiente, el contenido se vertió en 300 ml de agua helada. El sólido se filtró, se lavó con agua fría, y posteriormente se lavó con etanol frío. El sólido (6,10g, rendimiento del 49 %) se secó al vacío. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 13,42 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1), 8,63 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,00 (bs, 1H), 4,87-4,20 (bm, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46-3,70 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 2H), 1,10 (d, 6H, J=6,30Hz).

55 499b) Síntesis de ácido 2-[(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-isopropil-amino]-4-nitro-benzoico. A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron éster metílico del ácido 2-[(2-amino-etil)-amino-isopropil]-4-nitro-benzoico (6,30g, 22,3 mmoles), dicarbonato de di-terc-butilo (6,30g, 28,6 mmoles), tetrahydrofurano (150 ml), carbonato potásico (8,10g, 58, 7 mmoles) y metanol (30 ml). La reacción se agitó durante tres horas. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano para dar un sólido amarillo. El sólido se suspendió en dioxano (80 ml), y agua (20 ml). Se añadió a continuación hidróxido de litio (1,03g, 25,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se acidificó con HCl 6N a pH 3, y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). El orgánico se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El orgánico se separó a continuación al vacío para proporcionar 6,82g de un sólido blanco. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 13,42 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1), 8,63 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,00 (bs, 1H), 4,87-4,20 (bm, 2H), 3,46-3,70 (m, 2H), 3,23-3,40 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,10

(d, 6H, J=6,83Hz).

499c) Síntesis de 1-isopropil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron ácido 2-[(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-isopropil-amino]-4-nitro-benzoico (780 mg, 2,1 mmoles), y diclorometano (6 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. la reacción se concentró a sequedad. El sólido resultante se coevaporó con diclorometano (3x10 ml). El sólido se disolvió en DMF (8 ml), se añadieron diisopropil etilamina (0,4ml, 2,3 mmoles), BOP (1,13g, 2,7 mmoles), HOBt (365 mg, 2,7 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado (260 mg, rendimiento del 51 %) se obtuvo a través de cromatografía en columna con hexanos y acetato de etilo como eluyente. RMN ¹H-(DMSO)-δ-8,63 (s, 1H), 7,86-8,00 (bs, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,85 (p, 1H), 3,47 (bs, 4H), 1,10 (d, 6H, J=6,55Hz).

499d) Síntesis de 8-amino-1-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona. A un matraz de fondo redondo de 500 ml, se añadieron 1-isopropil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (4,10g, 16 mmoles), etanol (300 ml), y paladio (320 mg). La mezcla se evacuó y se cargó con hidrógeno (3 veces). La reacción se agitó a temperatura ambiente en balón de hidrógeno durante el fin de semana (64 hrs). El sólido se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El disolvente se eliminó a continuación al vacío para proporcionar un aceite marrón. El producto deseado (2,15g, rendimiento del 60 %) se aisló mediante cromatografía en columna con DCM y metanol como eluyente (metanol al 0 a 25 %). RMN ¹H-(DMSO)-δ-7,32-7,52 (m, 1H), 7,00 (bs, 1H), 6,80 (bs, 1H), 4,80 (p, 1H), 3,40 (bs, 4H), 1,10 (d, 6H, J=6,58Hz).

499e) Síntesis de N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e]1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida. El producto (53 mg) se aisló siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 475. RMN ¹H-(DMSO)-δ- 8,07 (s,1H), 8,02 (s, 1H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J=8,09Hz), 6,84-6,98 (m, 1H), 4,82 (p, 1H), 3,82-3,95 9m, 1H), 3,30-3,50 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 1,87-2,08 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,15-1,50 (m, 4H), 1,35 (d, 6H, J=6,85Hz), LCMS (ESI+) 523,39 (M+H); Pf= 189-91 °C.

Ejemplo 511. 2- 5-cloro-2- (3,4-dihidro-2H-benzo [b] 1,4] dioxepin-2-ilamino) -pirimidin-4-ilamino] -N-metil-benzamida

511a) Una solución de 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-ilamina (0,024 g, 0,00015 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (0,04 g, 0,00013 mol) en TFA (0,5 ml) se evaporó y a continuación se calentó a 115 °C durante 15 min. La purificación por cromatografía ISCO dio 2-[5-cloro-2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b]1,4]dioxepin-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (0,036 g, 56 %) como un sólido blanco. PF: 214-5 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,58 ((s,1H), 9,36 (s,1H), 8,74 (m,2H), 8,20-1 (s,1H), 7,74-6 (d,1H), 7,50-2 (m,1H), 7,42-8 (s,1H), 7,14-6 (m,2H), 6,86-8 (d,1H), 4,05 (d, 2H), 4,09 (d,2H), 2,81 (s,3H), 2,07 (s,2H); (LC/MS (ESI+): 426 (M+H).

Ejemplo 512. 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

512a) A una solución de ácido 2-hidroxi-4-nitrobenzoico (8,0 g, 0,0424 mol) en acetona (240 ml) y sulfato de dimetilo (4,48 ml, 0,047 mol) se añadió carbonato de potasio (5,85 g, 0,044 mol), se agitó durante 24 hrs, y se evaporó. Al residuo se añadió acetato de etilo y HCl 2 N (pH 3). El extracto de acetato de etilo se lavó, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-nitro-benzoico (8,27 g) como un sólido amarillo; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,62 (s,1H),9,74 (s,1H),8,76 (d,2H),8,70-2 (d,2H),8,29 (s,1H),8,11 (s,1H), 7,71-7 (m,2H), 7,55 (m,2H), 8,33-5 (d,1H), 7,15-9 (t,1H), 4,27 (s,2H), 2,80 (s,3H); LC/MS (ESI+): 228 (M+2Na).

512b) A una solución de éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-nitro benzoico (7,0 g, 0,035 mol), trifetilfosfina (9,31 g, 0,035 mol) y N-t-butilo (2-hidroxi)etil)carbamato (3,82 g, 0,023 mol) en THF anhidro (400 ml) (agitado durante 1 hora) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,03 ml, 0,035 mol) y se agitó durante 2 días. La reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar éster metílico del ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-4-nitro-benzoico(9,0 g) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,90 (s,1H), 7,86 (s,2H), 6,86-92 (br,1H), 4,18-9 (d,2H), 3,85 (s,2H), 3,31 (d,2H), 1,37 (s,9H); LC/MS (ESI+): 363 (M+Na).

512c) Una solución de éster metílico del ácido 2-(2-terc-butoxi-carbonil-amino-etoxi)-4-benzoico (9,0 g, 0,0264 mol), hidróxido de sodio (1,58 g, 0,039 mol), metanol (50 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 41 hrs, y se evaporó. Al residuo se añadió agua (50 ml) y HCl 2 N (pH 5). El precipitado se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-amino-etoxi)-4-nitro-benzoico (8,1 g) como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,88 (s,1H),7,84 (s,1H), 7,82 (s,1H),6,85-9 (br,1H), 4,17-20 (d,2H), 3,31-2 (d,2H), 1,37 (s,3H); LC/MS (ESI+): 349 (M+Na).

512d) A una solución de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-amino-etoxi)-4-nitro-benzoico (0,18 g, 0,00055 moles) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,5 ml) y se agitó 1 h, y se evaporó. El residuo se trató con DMF anhidro (1 ml), N-metil morfolina (0,50 mL,0,0046 ml) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,00088 mol) y se agitó 10 min. Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (0,39 g, 0,00088 mol), se agitó 15 hrs, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ISCO para dar 8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,032 g, 26 %) como un sólido blanco. pf: 208-9 ° C; PF: 208-9 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,66 (s,1H), 7,99-8,01

(d,1H), 7,92-4 (d,1H), 7,79-80 (d,1H), 4,39-41 (m,2H), 3,36-9 (m,2H); LC/MS (ESI+): 209 (M+H).

5 512e) Se hidrogenó una solución de 8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,23 g, 0,00096 mol), paladio en carbono al 10 % (0,02 g), DMF (10 ml), y etanol (30 ml) durante 3 días. La filtración y la evaporación dieron un aceite que se cromatógrafió en Al₂O₃ para dar 8-amino-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,06 g, 35 %) como un sólido canela, PF:151-2 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,77 (s,1H), 7,54-6 (d,1H), 6,25-7 (d,1H), 6,05 (s,1H), 5,63 (s,2H), 4,17-9 (m,2H), 3,25-8 (m,2H); LC/MS (ESI+): 179 (M+H).

10 512f) Una mezcla de 8-amino-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,092 g, 0,0003 mol), 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (0,05 g, 0,00028 mol), HCl 4 N en dioxano/agua (0,07 ml, 0,00028 mol) se calentó a 100 °C durante 4 hrs. La suspensión se evaporó y el residuo se trató con acetato de etilo y una solución de carbonato sódico al 10 %. El sólido insoluble se recogió, se lavó, se secó para dar 2-[5-cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (0,09 g, 74 %) como un sólido amarillo. PF:293-5 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,62 (s,1H), 9,74 (s,1H), 8,72-6 (d,1H), 8,70 (d,1H), 8,29 (s,1H), 8,11 (s,1H), 7,77 (m,2H), 7,51-3 (d,2H), 7,33-5 (d,1H), 7,15-9 (t,1H), 4,27 (s,1H); LC/MS (ESI+): 439 (M+H).

Ejemplo 513. 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil benzamida

20 Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (0,091 g, 0,0005 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin 4-ilamino)-N-metil benzamida (0,1 g, 0,00033 mol). La purificación por cromatografía ISCO dio 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil benzamida (0,026 g, 18 %) como un sólido canela. PF:293-5 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,63 (s,1H), 9,45 (d,2H), 8,74 (s,2H), 8,22 (s,1H), 7,74 (d,1H), 7,43-7 (t,1H), 7,37-9 (d,1H), 7,34 (s,1H), 7,12-3 (d,2H), 4,12 (m,1H), 3,50 (m,1H), 3,25 (s,1H), 2,80-1 (d,9H), 2,61-4 (m,2H); LC/MS (ESI+): 437 (M+H).

Ejemplo 514. 2[5-cloro-2-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

30 514a) Una solución de 8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,25 g, 0,0012 mol) en DMF (8 ml) a 5 °C en atmósfera de nitrógeno, se trató con hidruro de sodio (0,058 g, 0,0015 mol). Después de agitarse 15 horas, a temperatura ambiente, la reacción se evaporó. El residuo se trató con acetato de etilo y HCl 1 N (pH 5), se separó, se lavó, se secó (MgSO₄) para dar 4-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,2 g, 77 %) como un sólido canela. PF:130-2 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,90-8 (d,1H), 7,88 (d,1H), 7,80 (d,1H), 4,46-8 (m,2H), 3,56-9 (m,2H), 3,11 (s,3H); LC/MS (ESI+): 223 (M+H).

40 514b) Se hidrogenaron 4-Metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,16 g, 0,00072 mol) y paladio en carbono al 10 % en etanol (70 ml). La reacción se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ISCO dio 8-amino-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,027 g, 84 %) como un sólido canela. MP:169-170 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,36 (d,1H), 6,27-9 (d,1H), 6,08 (s,1H), 5,60 (s,1H), 4,22-5 (m,2H), 3,46-9 (m,2H), 3,00 (s,3H); LC/MS (ESI+): 193 (M+H).

45 514c) Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 8-amino-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,04 g, 0,0002 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil benzamida (0,062 g, 0,0002 mol) dando 2[5-cloro-2-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (0,037 g, 41 %) como un sólido blanco. PF:288-9 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,62 (s,1H), 9,74 (s,1H), 8,78 (d,1H), 8,70-2 (d,1H), 8,29 9s,1H), 7,75-7 (d,1H), 7,53-8 (m,3H), 7,35-8 (d,1H), 7,17-9 (t,1H), 4,32-4 (m,2H), 3,06 (s,3H), 2,80-1 (d,3H); LC/MS (ESI+): 453 (M+H).

50 Ejemplo 515. 2-[5-Cloro-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

55 515a) Siguiendo el procedimiento del 514a, se hizo reaccionar 8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,3 g, 0,0014 mol) con hidruro de sodio (0,069 mol, 0,0017 mol) y yoduro de etilo (0,15 ml, 0,0019 mol) para dar 8-nitro-4-etil-3,4-2H-benzo[f][1,4]oxazepin 5-ona (0,2 g, 65 %) como un sólido canela. MP:50-2 °C; LC/MS (ESI+): 237 (M+H).

60 515b) Siguiendo el procedimiento del 514b, se hidrogenó 8-nitro-4-etil-3,4-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,19 g, 0,0008 mol). La purificación por cromatografía Al₂O₃ dio 8-amino-4-etil-3,4-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (0,047 g, 29 %) como un sólido canela. PF:187-9 °C; LC/MS (ESI+): 207 (M+H).

65 515c) Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 8-amino-4-etil-3,4-2H-benzo[f][1,4] oxazepin-5-ona (0,04 g, 0,00019 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil benzamida (0,057 g, 0,00019 mol) para dar 2-[5-cloro-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (0,042 g, 47 %) como un sólido de color crema. PF: 215-20 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,61 (s,1H), 9,74 (s,1H), 8,76 (d,1H), 8,70-2 (d,1H), 8,29 (s,1H), 7,75-7 (d,1H), 7,54-8 (m,3H), 7,37-9(d,1H), 7,15-7 (t,1H), 4,29-32 (m,2H), 3,51-3

(m,4H), 2,80-1 (d,3H), 1,10-3 (t,3H); LC/MS (ESI+): 467 (M+H).

Ejemplo 516. 2-[5-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-thia-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

516a) A una suspensión de 5-nitro-2-cloro-benzaldehído (1,5 g, 0,0078 mol), clorhidrato de 2-aminoetanotiol (2,73 g, 0,023 mol), cianoborohidruro de sodio (0,49 g, 0,0078 mol) en metanol anhidro (30 ml) se añadió ácido acético (5 ml) y se agitó 24 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con isopropanol dando clorhidrato de 2-(2-cloro-5-nitro-bencilamino)-etanotiol (0,87 g, 45 %) como un sólido blanco. PF: 228-231 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,76-82 (br,2H), 8,75 (s,1H), 8,28-31 (d,1H), 7,85-90 (d,1H), 4,40 (s,2H), 3,15-25 (m,2H), 2,80-90 (m,2H); LC/MS (ESI+): 247 (M+H).

516b) A una suspensión de hidruro de sodio (1,06 g, 0,01 mol) en DMF anhidro (175 ml) en nitrógeno se añadió clorhidrato de 2-(2-cloro-5-nitro-bencilamino)-etanotiol (3,0 g, 0,01 mol), se agitó 3 horas, y se evaporó. El residuo se trató con agua (15 ml) dando 2-nitro 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno (1,05 g, 47 %) como un sólido canela. PF: 104-5 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,13 (s,1H), 7,97-8,00 (d,1H), 7,69-7,10 (s,1H), 4,04 (s,2H), 3,12-20 (d,2H), 2,82-8 (d,2H), 2,54-65 (br,1H); LC/MS (ESI+): 210 (M).

516c) A una mezcla de 2-nitro 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno (1,0 g, 0,0047 mol), hidrato de hidrazina (10 ml) en etanol (40 ml) se añadió paladio en carbono al 10 % (0,2 g) y se calentó a reflujo 3 días, se filtró y se concentró para dar 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,76 g, 90 %) como un sólido amarillo. PF: 110-111 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,08-15 (d,1H), 6,45 (s,1H), 6,25-33 (d,1H), 5,15 (s,2H), 3,78 (s,2H), 3,10-20 (m,2H), 2,50-60 (m,2H), 2,00-22 (br,1H); LC/MS (ESI+): 181 (M+H), 516d) Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,08 g, 0,00044 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (0,13 g, 0,00044 mol), excepto que la purificación se realizó por cromatografía ISCO dando 2-[5-cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-thia-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (0,019 g, 10 %) como un sólido canela. PF: 169-174 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,59 (s,1H), 9,55 (s,1H), 8,75-7 (d,1H), 8,68-70 (d,1H), 8,24 (s,1H), 7,75-7 (d,1H), 7,67 (d,1H), 7,53-5 (t,1H), 7,41-4 (d,1H), 7,14-8 (t,1H), 3,85 (s,2H), 3,18 (s,2H), 2,80-1 (s,3H), 2,66 (s,2H); LC/MS (ESI+): 441 (M+H).

Ejemplo 517. 2-[5-Cloro-2-(8-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-thia-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

517a) A una solución de 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,07 g, 0,00039 mol) y N-etildiisopropilamina (0,066 g, 0,00047 mol) en DCM (4 ml) se añadió bromoetano (0,051 g, 0,00047 mol), se agitó 20 h y se evaporó para dar 8-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,07 g) como un aceite. MS (ESI+): 209 (M+H).

517b) Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 8-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-azabenzociclohepten-2-ilamina (0,07 g, 0,00032 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil benzamida (0,097 g, 0,00032 mol). La purificación por cromatografía en placa prep de SiO₂ dio 2-[5-cloro-2-(8-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-thia-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (0,04 g, 27 %) como un sólido blanco. PF: 228-31 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,61 (s,1H), 9,52 (s,1H), 8,75 (d,1H), 8,70-1 (d,1H), 8,24 (s,1H), 7,75-7 (d,1H), 7,60 (s,1H), 7,51-7 (m,3H), 7,35-7 (d,1H), 7,14 (t,1H), 3,96 (s,1H), 3,25-7 (s,2H), 2,80-1 (s,3H), 2,67 (s,2H), 2,29-34 (q,2H), 0,93-6 (t,3H); LC/MS (ESI+): 469 (M).

Ejemplo 518. N-{2-[3-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-thia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida

Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,07 g, 0,00039 mol) y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamnio)-fenil] metanosulfonamida (0,13 g, 0,00039 mol) dando N-{2-[3-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida (0,15 g, 83 %). PF:141-3 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,48 (s,1H), 8,63 (s,1H), 8,19 (s,1H), 7,90 (d,1H), 7,56 (s,1H), 7,24-42 (m,6H), 3,83 (s,2H), 3,23 (s,2H), 2,92-6 (s,4H), 2,67 (s,4H); LC/MS (ESI+): 477 (M).

Ejemplo 519. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-thia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

Siguiendo el procedimiento de 2f, se hicieron reaccionar 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,07 g, 0,00039 mol) y N-[(1S,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (0,13 g, 0,00039 mol) dando N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (0,16 g, 85 %). PF: 141-3 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,30 (s,1H), 7,93-5 (s,1H), 7,73-9 (s,1H), 7,44-6 (d,1H), 7,33-5 (d,1H), 7,16-8 (d,1H), 6,76-8 (d,1H), 3,91 (s,1H), 3,84-5 (m,1H), 3,22-4 (m,2H), 2,93 (s,2H), 2,63-4 (m,2H), 2,00-12 (m,2H), 1,70 (m,2H), 1,27-37 (m,4H); LC/MS (ESI+): 483 (M).

Ejemplo 520. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5lambda*6*-tia-8-aza-benzoilciclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

5 A una suspensión de N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (0,04 g, 0,000083 mol), HC 6 N (0,028 ml, 0,00016 mol) en etanol (5 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (0,5 ml), se calentó a 45 °C durante 21 hrs y se evaporó. El residuo se trató con una solución de bicarbonato de sodio dando N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(5,5-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5lambda*6*-tia-8-aza-benzoilciclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (0.025 g, 60 %) como un sólido, blanco. PF: 175 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,76 (s,1H), 8,03 (s,1H), 7,83 (s,1H), 7,75 (s,2H), 7,19-21 (d,1H),6,91 (d,1H), 4,01 (s,1H), 3,75-95 (m,1H), 2,94 (s,4H), 1,95-2,14 (m,3H), 1,61-1,81 (m,3H), 1,21-41 (m,6H); LC/MS (ESI+):515 (M).

15 Ejemplo 521. N-((1R,2R)-2-[8-Cloro-2-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-8-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

521a) Siguiendo el procedimiento del 517a, se hicieron reaccionar 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,18 g, 0,001 mol) y 2-bromometilmetiléter (0,16 g, 0,0011 mol). La reacción se evaporó y el residuo se trató con acetato de etilo y una solución de carbonato de sodio, se separó, se lavó, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar 8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-8-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,073 g 88 %) como un aceite. MS (ESI+): 239 (M).

821b) Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,07 g, 0,00029 mol) y N-((1S,2R)-2-(2,8-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (0,099 g, 0,00029 mol). La purificación se llevó a cabo por cromatografía de placa prep en SiO₂ dando N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-8-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (0.042 g, 28 %) como un sólido gris. PF: 140-3 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,28 (s,1H), 7,95 (s,1H), 7,60-5 (s,1H), 7,58 (d,1H), 7,33-5 (d,1H), 7,16-8 (d,1H), 6,76-8 (d,1H), 4,01 (s,2H), 3,80-90 (m,1H), 3,36-45 (m,4H), 3,21 (m,4H), 2,93 (s,2H), 2,67 (s,2H), 2,0010 (m,2H), 1,65-80 (m,2H), 1,20-45 (m,4H); LC/MS (ESI+): 541 (M).

Ejemplo 522. 2-[5-Cloro-2-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

35 Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,07 g, 0,00029 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil benzamida (0,086 g, 0,00029 mol). La purificación se llevó a cabo por cromatografía de placa prep en SiO₂ dando 2-[5-cloro-2-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida (0,06 g, 43 %) como un sólido gris, PF: 176-7 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 11,63 (s,1H), 9,53 (s,1H), 8,75 (d,1H), 8,72 (d,1H), 8,24 (s,1H), 7,75-7 (d,1H), 7,61 (s,1H), 7,51-7 (m,2H), 7,36-8 (d,1H), 7,16-8 (t,1H), 7,11-4 (d,1H), 5,17 (s,1H), 3,98 (s,2H), 3,89 (s,1H), 2,80-1 (d,2H), 2,67 (d,2H); LC/MS (ESI+): 499 (M).

Ejemplo 523. N-{2-[5-Cloro-2(5,5dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5lambda*6*-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida

45 Siguiendo el procedimiento del 520, se oxidó N-{2-[3-cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida (0,04 g, 0,000083 mol). La purificación por cromatografía de placa prep en SiO₂ dio N-{2-[5-cloro-2(5,5dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5lambda*6*-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida (0.004 g, 10 %) como un sólido gris: PF: 195-200 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,86 (s,1H), 8,25-7 (s,2H), 7,33-82 (m,8H), 3,29 (s,2H), 2,93 (s,3H); LC/MS (ESI+): 509 (M).

Ejemplo 524. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

55 524a) Una mezcla de 2-fluoro-5-nitrobenzaldehído (1,0 g, 0,0059 mol), aminoetanol (1,08 g, 0,017 mol), metanol (20 ml) y ácido acético (10 ml) se agitó durante 2,5 hrs. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,37 g, 0,0059 mol), se agitó 24 hrs, y se evaporó. El residuo se trató con agua, acetato de etilo y se ajustó a pH 10. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La trituración del residuo con hexano-dietiléter (1-1) dio 2-(2-fluoro-5-nitro-benzaldehído)etanol (1,05 g, 83 %) como un sólido amarillo. PF: 93-4 °C; ¹H-RMN (DMSO-d₆) 8,39-40 (s,1H), 8,18-21 (d,1H), 7,43-8 (t,1H), 4,50-3 (s,1H), 3,83 (s,2H), 3,45-50 (t,2H), 2,60 (t,2H); LC/MS (ESI+):214 (M). 524b) A una solución de 2-(2-fluoro-5-nitro-benzaldehído)etanol (0,09 g, 0,0042 mol) en DMF anhidro en nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (0,25 g, 0,0063 mol), se agitó 3 días y se evaporó. El residuo se trituró con hexano, seguido por agua dando 2-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina (0,19 g, 23 %) como un sólido canela. PF: 210-1 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 8,17-9 (d,1H), 8,13-6 (d,1H), 7,16-8 (d,1H), 4,23-4 (s,2H), 3,76 (s,2H), 2,93 (s,2H); LC/MS (ESI+): 195 (M+H).

524c) Siguiendo el procedimiento del 516c, se redujo 2-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina (0,17 g, 0,00087 mol) a 2,3, 4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-ilamina (0,11 g, 79 %) como un sólido canela. LC/MS (ESI+): 164(M).

5 524d) Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-ilamina (0,09 g, 0,00055 mol) y N-[(1S,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil]metanosulfonamida (0,13 g, 0,00038 mol). La purificación por cromatografía de placa prep en SiO₂ dio N-{2-[5-cloro-2(5,5dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5lambda*6*-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida (0,02 g, 18 %) como un sólido canela. PF: 127-30 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,08 (s,1H), 7,91 (s,1H), 7,57 (s,1H), 7,36-8 (d,1H), 7,15-7 (d,1H), 6,83-5 (d,1H), 6,69-71 (d,1H), 3,89 (s,2H), 3,76 (s,2H), 3,01 (s,2H), 2,93 (s,3H), 2,00-10 (m,2H), 1,69 (s,2H), 1,23-35 (m,5H); LC/MS (ESI+): 467 (M+H).

Ejemplo 525. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-(2-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-azabenzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}ciclohexil)-metanosulfonamida

15 525a) Siguiendo el procedimiento del 521a, se hicieron reaccionar 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-2-ilamina-benzociclohepten (0,28 g, 0,0015 mol) y acetato de 2-bromoetil (0,40 g, 0,0023 mol) para dar éster del ácido acético 2-(2-amino-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzociclohepten-8-il)-etil (0,34 g, 83 %) como un aceite, LC/MS (ESI+): 266 (M).

20 525b) Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar éster 2-(2-amino-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzociclohepten-il)-etil (0,09 g, 0,00033 mol) y N-[(1S,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil]metanosulfonamida (0,11 g, 0,00033 mol) para dar N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[8-(2-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-azabenzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}ciclohexil)-metanosulfonamida (0,041 g) como un sólido canela. PF: 76-86 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,27 (s,1H), 7,96 (s,1H), 7,63 (d,1H), 7,34-6 (d,1H), 7,16 (d,1H), 6,77 (d,1H), 4,46 (m,2H), 4,36 (m,2H), 4,01 (s,4H), 3,25 (m,1H), 2,92 9 (s,2H), 2,67 (m,1H), 2,39 (m,2H), 1,61-80 (m,2H), 1,20-40 (m,7H); LC/MS (ES1+): 527 (M).

25 525b) Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar éster 2-(2-amino-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzociclohepten-il)-etil (0,09 g, 0,00033 mol) y N-[(1S,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)ciclohexil]metanosulfonamida (0,11 g, 0,00033 mol) para dar N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[8-(2-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-azabenzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}ciclohexil)-metanosulfonamida (0,041 g) como un sólido canela. PF: 76-86 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,27 (s,1H), 7,96 (s,1H), 7,63 (d,1H), 7,34-6 (d,1H), 7,16 (d,1H), 6,77 (d,1H), 4,46 (m,2H), 4,36 (m,2H), 4,01 (s,4H), 3,25 (m,1H), 2,92 9 (s,2H), 2,67 (m,1H), 2,39 (m,2H), 1,61-80 (m,2H), 1,20-40 (m,7H); LC/MS (ES1+): 527 (M).

30 Ejemplo 526. Éster del ácido acético 2-{2-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzociclohepten-8-il)-etil

35 Siguiendo el procedimiento del 525b, también se aisló éster del ácido acético 2-{2-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzociclohepten-8-il)-etil (0,035 g) como un sólido canela. PF: 85-90 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 9,30 (s,1H), 7,95 (s,1H), 7,65 (s,1H), 7,59-6 (d,1H), 7,35 (d,1H), 7,15-7 (d,1H), 6,76-8 (d,1H), 4,04-7 (m,4H), 3,27-9 (d,2H), 2,93 (s,3H), 2,68(s,2H), 2,58 (m,2H), 1,99 (m,5H), 1,70 (m,2H), 1,23-35 (m,5H); LC/MS (ESI+): 569 (M).

40 Ejemplo 527. Éster del ácido acético 2-{2-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzoilciclohepten-8-il)-etil

45 Siguiendo el procedimiento del 512f, se hicieron reaccionar éster del ácido acético 2-(2-amino-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzociclohepten-8-il)-etil (0,09 g, 0,00033 mol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil benzamida (0,1 g, 0,00033 mol). La purificación por cromatografía en placa prep en SiO₂ dio éster del ácido acético 2-{2-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzoilciclohepten-8-il)-etil (0,02 g, 12 %) como un sólido blanco. PF: 180-2 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 11,63 (s,1H), 9,54 (s,1H), 8,74 (m,2H), 8,24 (s,1H), 7,75-7 (d,1H), 7,58 (t,1H), 7,53 (d,1H), 7,37-9 (d,1H), 7,14-8 (m,1H), 4,03 (s,4H), 2,80-1 (s,3H), 2,67 (s,2H); 1,97 (s,3H); LC/MS (ESI+): 527 (M).

50 Ejemplo 528.2- {5-Cloro-2-[8-(hidroxilo-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-aza-8-benzoilciclohepten-2-ilamnio]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

55 Siguiendo el procedimiento del 527, también se aisló éster del ácido acético 2-{2-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzoilciclohepten-8-il)-etil (0,009 g, 6 %) como un sólido blanco. PF: 168-170 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆) 11,61 (s,1H), 9,52 (s,1H), 8,75 (m,2H), 8,24 (d,1H), 7,75-7 (d,1H), 7,57 (t,2H), 7,51 (t,1H), 7,36-8 (d,1H), 4,32 (s,1H), 3,98 (s,2H), 2,80 (s,2H), 2,67 (s,2H), 1,35 (s,2H), 1,07-11 (t,3H); LC/MS (ESI+): 485 (M).

60 Ejemplo 541. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

65 541a) Se disolvió éster metílico del ácido 2-Cloro-3-nitro-benzoico (500 mg, 2,32 mmol) en n-butanol (2,5 ml). Se añadió Na₂CO₃ (246 mg, 2,32 mmol) seguido por N,N 'dimetiletilendiamina (250 µL, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y se secó en MgSO₄ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) proporcionó 1,4-Dimetil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e] [1,4]diazepin-5-ona como un sólido amarillo (326 mg, 60 %). PF: 146-147 °C; LCMS: m/z = 236,23 (M+H+). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80

(dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

5 541b) Se disolvió 1,4-Dimetil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (#) (300 mg, 1,27 mmol) en MeOH (20 ml) y se colocó en una botella Parr. Se añadió Pd-C (10 %, 30 mg), y la mezcla resultante se agitó a 20 psi de H₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH, y se concentró para proporcionar 9-amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un sólido gris claro (253 mg, 99 %). pf 165-166 °C; LCMS: m/z = 206,29 (M+H⁺), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). 541c) Se combinaron 9-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (#) (50 mg, 0,24 mmol) y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (#) (79 mg, 0,27 mmol) en isopropanol (1 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (67 µL), y la mezcla resultante se calentó a 110 °C en el microondas durante 20 min. La solución resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos al 0-100 %) para obtener 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanquecino (47 mg, 41 %). pf 243-244 °C; LCMS: m/z = 466,16 (M+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,00 (s, 1H), 8,54 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,36 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,03 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H).

20 Ejemplo 542. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

25 542a) Se combinaron 9-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (50 mg, 0,24 mmol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-metano-sulfonamida (90 mg, 0,27 mmol) en isopropanol (1 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (67 µL), y la mezcla resultante se calentó a 130 °C en el microondas durante 30 min. La solución resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos seguido de MeOH al 0-20 %) en EtOAc para obtener N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como una espuma beige (27 mg, 22 %), LCMS: m/z = 510,20 (M+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 5,60 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,34 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,39 (m, 4H).

35 Ejemplo 543. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzenesulfonamida

40 543a) Se combinaron 9-Amino-1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (#) (50 mg, 0,24 mmol) y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzenesulfonamida (#) (89 mg, 0,27 mmol) en isopropanol (1 ml). Se añadió HCl 4 N en dioxano (67 µL), y la mezcla resultante se calentó a 120 °C en el microondas durante 40 min. La solución resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó en MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para obtener 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzenesulfonamida como una espuma blanca (65 mg, 53 %), LCMS: m/z = 503,20 (M+H⁺), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,62 (t, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,67 (d, J = 5,3 Hz, 3H).

50 Ejemplo 544. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

55 544a) Se disolvió éster metílico del ácido 2-Cloro-3-nitro-benzoico (500 mg, 2,32 mmol) en n-butanol (2,5 ml), se añadió Na₂CO₃ (246 mg, 2,32 mmol) seguido por N, metiletilendiamina (204 µL, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) proporcionó 1-Metil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un sólido naranja brillante (114 mg, 24 %). Pf 183-184 °C; LCMS: m/z = 222,25 (M+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (bs, 1H), 8,32 (dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,20 (s, 3H).

60 544b) Se disolvió 1-Metil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (#) (100 mg, 0,45 mmol) en MeOH (20 ml) y se colocó en una botella Parr. Se añadió Pd-C (10 %, 10 mg), y la mezcla resultante se agitó a 20 psi de H₂ durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró para proporcionar 9-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un sólido marrón (86 mg, 99 %). pf 130-133 °C; LCMS: m/z = 192,30 (M+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,79 (bs, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,16 (s, 3H).

65

544c) Se combinaron 9-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (#) (40 mg, 0,21 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (#) (68 mg, 0,23 mmol) en isopropanol (1 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (57 µL), y la mezcla resultante se calentó a 110 °C en el microondas durante 20 min. La mezcla resultante se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y acetona. El ppt se disolvió en H₂O, se neutralizó con NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10 % en CH₂Cl₂) para obtener 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanco (6 mg, 5 %). Pf 282-284 °C; LCMS: m/z = 452,22 (M+H⁺), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,30 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,02 (m, 3H).

Ejemplo 545. 2-[2-(1-Alil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida

545a) Se disolvió éster metílico del ácido 2-Cloro-3-nitro-benzoico (2,00 g, 9,3 mmol) en n-butanol (10 ml), se añadió Na₂CO₃ (986 mg, 9,3 mmol) seguido por etilendiamina (622 µl, 9,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se lavó con agua (200 ml) para proporcionar 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un sólido naranja brillante (900 mg, 46 %). pf 196-197 °C; LCMS: m/z = 208,22 (M+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,22 (dd, J = 8,3 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,35 (m, 2H).

545b) Se disolvió 9-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (763 mg, 3,67 mmol) en DMF anh (10 ml). Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (147 mg, 3,67 mmol) seguido por bromuro de alilo (310 µl, 3,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para proporcionar 1-Alil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un sólido naranja (647 mg, 71 %). pf 80-82 °C; LCMS: m/z = 248,27 (M+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 8,3 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,58 (m, 2H).

545c) Se disolvieron 1-Alil-9-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (#) (300 mg, 1,21 mmol) y SnC₁₂H₂O (928 mg, 4,11 mmol) en EtOH (25 ml) y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo celite y se cargó en seco en una columna en gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para recuperar 1-Alil-9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona como un sólido blanco (74 mg, 27 %). Compuesto X: pf 234 (dec); LCMS: m/z = 218,28 (M+H⁺), RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,76 (bs (2H), 4,66 (bs, 1H), 4,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,36 (m, 2H).

545d) Se combinaron 1-Alil-9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (#) (68 mg, 0,31 mmol) y 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (#) (102 mg, 0,34 mmol) en isopropanol (1 ml),. Se añadió HCl 4 N en dioxano (85 µL), y la mezcla resultante se calentó a 120 °C en el microondas durante 50 min. La solución resultante se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃, se secó en MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para obtener 2-[2-(1-Alil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida como un sólido blanco (7 mg, 3 %). pf. 186 °C (dec); LCMS: m/z = 478,28 (M+H⁺), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,24 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,41 (m, 6H), 2,96 (d, J = 4,5 Hz, 3H).

Ejemplo 601. Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

601a) Se preparó metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico por reacción de metilamida trifluoro-acetato del ácido (2-exo-3-exo)-3-Amino-biciclo[2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico con 2,4,5-tricloro-pirimidina de manera análoga a la preparación de (2-exo, 3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxamida del Ejemplo 19. Sin embargo, en lugar de ser agitada en un sistema de disolvente mezclado a temperatura ambiente durante 69h, la mezcla de reacción se calentó en DMF a 80 °C durante 16 h. Después de un tratamiento final típico, el aceite del producto crudo se cristalizó a partir de CH₃CN para proporcionar un blanco sólido (66 %), pf 199-200 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J = 7,31 Hz, 1H), 8,35 (d, J=4,32 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 6,30 (br s, 1H), 3,99 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,60 (d, J=3,5 Hz, 3H), 2,07 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,07 Hz, 1H); MS(m/e) 313,02 (M+H).

601b) Se preparó metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico de una manera análoga al Ejemplo 67 por reacción de metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico con 7-amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona. Se incluyeron otras variaciones de reacción del Ejemplo 67 que utilizan ácido (D,L)canforsulfónico como el catalizador de ácido en lugar de HCl, y la reacción se produjo en condiciones de microondas a 120 °C durante 1 h en lugar de 140 °C durante 30

minutos. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado de metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (20 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,0 (bs, 1H), 8,9 (bs, 1H), 8,41 (d, J= 4,51 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,73 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,82 Hz, 1H), 6,35 (br s, 1H), 6,25 (br s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,63 (d, J= 4,2 Hz, 3H), 2,15 (bs, 4H), 2,04 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 1,00 (m, 3H); MS(m/e) 511,21 (M+H).

Ejemplo 602. Dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-carboxílico

Se preparó dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico de manera similar al Ejemplo 601 a, se hizo reaccionar con 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (30 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,2 (bs, 1H), 8,9 (bs, 1H), 8,41 (d, J= 4,51 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,21 (d, J= 8,88 Hz, 1H), 6,41 (br s, 1H), 6,28 (br s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,90 (m, 6H), 2,15 (bs, 4H), 1,99 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 9,41 Hz, 1H), 1,00 (m, 3H); MS(m/e) 525,20 (M+H).

Ejemplo 603. Isopropilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-carboxílico

Se preparó Isopropilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico de una manera similar al Ejemplo 601 a, se hizo reaccionar con 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de isopropilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (30 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,9 (bs, 1H), 8,8 (bs, 1H), 8,27 (d, J= 7,45 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,68 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,86 Hz, 1H), 6,35 (br s, 1H), 6,25 (br s, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,15 (bs, 4H), 2,06 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 8,49 Hz, 1H), 1,0-1,5 (m, 9H); MS(m/e) 539,24 (M+H).

Ejemplo 604. Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

Se hizo reaccionar metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico del Ejemplo 601a con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (28 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,9 (bs, 1H), 8,8-8,5 (bs, 2H), 8,36 (bs, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (bs, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,35 (br s, 1H), 6,14 (br s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,8-3,6 (bd, agua + múltiplo H), 3,40 (s, 3H), 3,25-3,1 (m, 2H), 3,1-3,0 (bs, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,77 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 2,62 (bs, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,40 (bs, 1H); MS(m/e) 527,38 (M+H).

Ejemplo 605. Isopropilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

Se hizo reaccionar dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico del Ejemplo 603 con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de isopropilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (26 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (bs, 1H), 8,45 (bs, 1H), 8,18 (bs, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (bs, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,34 (br s, 1H), 6,16 (br s, 1H), 4,4-3,9 (bd, agua + H), 3,83 (s, 3H), 3,7-3,5 (bm, 6H), 3,40 (bs, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25-3,1 (m, 2H), 3,1-3,0 (bs, 3H), 3,0-2,85 (m, 2H), 2,77 (d, J= 8,94 Hz, 1H), 2,62 (bs, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,42 (bs, 1H), 1,06 (d, J= 6,57Hz, 3H), 0,98 (d, J= 6,49 Hz, 3H); MS(m/e) 555,50 (M+H).

Ejemplo 606. Dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

Se hizo reaccionar dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico del Ejemplo 602 con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, de una manera similar que en el Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (41 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (bs, 1H), 8,45 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (bs, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,38 (br s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,8-3,6

(bm, 4H), 3,40 (bs, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25-3,1 (bd, 2H), 3,1-2,8 (m, 10H), 2,79 (d, J= 8,96 Hz, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,44 (bs, 1H); MS(m/e) 541,48 (M+H).

5 Ejemplo 607. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida

10 Se preparó 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-metoxi-N-metil-benzamida de una manera similar al Ejemplo 601a del 2-amino-5-metoxi-N-metil-benzamida conocida reaccionada con 2,4,5-tricloropirimidina que se hizo reaccionar con 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para
15 proporcionar el producto crudo de 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida. El material crudo se semipurificó por HPLC preparativa, y las fracciones más puras se repartieron entre NaHCO₃ y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite claro. Este material se disolvió en Et₂O y se trató con HCl etéreo 1 N. El sólido resultante se filtró, a continuación se disolvió en CH₃CN. Un sólido se precipitó con rayado, que se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de CH₃CN helado para dar el producto deseado como una sal de HCl sólido (4 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,3 (bs, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,5 (bs, 1H), 8,42 (bd, 1H) 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,84Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, J= 9,85 Hz), 6,94 (d, J= 11,12Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,80 (bs, 3H), 2,23 (bs, 4H), 1,24 (bs, 2H), 1,0 (m, 3H); MS(m/e) 525,49 (M+H).

20 Ejemplo 608. Éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-benzoico

25 También se generó éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-benzoico como producto de la reacción del Ejemplo 607, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado como un liofilato (3 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,6 (bs, 1H), 8,32 (d, J= 9,40 Hz, 1H) 8,24 (s, 1H), 7,66 (d, J= 8,63Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,1 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,8-3,7 (bs, agua + H), 3,68 (s, 3H), 2,15-1,95 (bm, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,0 (m, 3H); MS(m/e) 554,50 (M+H).

30 Ejemplo 609. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida

35 Se hizo reaccionar 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-metoxi-N-metil-benzamida del Ejemplo 607 con 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601 b, para proporcionar el producto deseado de 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida como un liofilato (22 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,27 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,77 (bs, 1H), 8,55 (bs, 1H) 8,17 (s, 1H), 7,63 (d, J= 8,17 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,03 (d, J= 8,89 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 8,68 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,80 (d, J= 3,80 Hz, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,27 (s, 6H); MS(m/e) 495,45 (M+H).

40 Ejemplo 610.N*4*-[2-exo-3-exo)-3-(1H-Benzoimidazol-2-il)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il]-5-cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

45 610a) Se combinaron éster terc-butílico del ácido ((2-exo,3-exo)-3-Formil-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il)-carbámico (95 mg, 0,40 mmol; Maring, C.J., *et.al.*, Patente de Estados Unidos N° 6.518.305 (2003)) y 1,2-Bencenodiamina (43 mg, 0,40 mmol; América TCI) en THF (3 ml) y se calentó a reflujo al aire durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida y se trituraron 177 mg residuales con CH₃CN para dar un precipitado sólido blanquecino. Este material se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de CH₃CN, a continuación Et₂O. Después del secado al aire quedaron 58 mg (44 %) de sólido blanquecino de éster terc-butílico del ácido (2-exo-3-exo)-3-(1H-Bencimidazol-2-il)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il)-carbámico; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,65 (bs, 1H, intercambiable), 7,75 (bs, 1H), 7,5 (bs, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,55 (bs, 1H), 6,05 (bs, 1H), 5,0 (bs, 1H, intercambiable), 3,75 (s, 1H), 3,65 (bs, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,83 (s, 1 H), 1,81 (s, 2H), 1,54 (s, 9H); MS(m/e) 326,08 (M+H).

55 610b) Se disolvió éster terc-butílico del ácido [(3-exo-2-exo)-3-(1H-Bencimidazol-2-il)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il] (100 mg, 0,3 mmol) en cloruro de metileno (8 ml, 100 mmol); se trató con Ácido Trifluoroacético (3 ml, 40 mmol); a temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se colocó en alto vacío durante la noche. El sólido resultante se trató con CH₃CN (4 ml). La mayoría del material se disolvió, pero a continuación rápidamente volvió a precipitarse. La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo, a continuación se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de CH₃CN helado. Después del secado al aire quedaron 85 mg (80 %) de producto sólido blanco de (2-exo-3-exo)-3-(1H-Bencimidazol-2-il)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilamina; compuesto con ácido trifluoroacético, pf 202-204 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (s, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,30 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,66 (d, J= 9,07 Hz, 1H); MS(m/e) 226,03 (M+H).

65 610c) (2-exo-3-exo)-3-(1H-Bencimidazol-2-il)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-ilamina; se trataron el compuesto con ácido trifluoroacético (68 mg, 0,20 mmol) y 2,4,5-Tricloro-pirimidina (33 mg, 0,18 mmol) de una manera similar a la descrita

en el Ejemplo 19. El tratamiento final varió ligeramente; el producto deseado se aisló después de 24 h simplemente al precipitarse con agua para proporcionar 45 mg (67 %) de [(2-exo-3-exo)-3-(1H-Bencimidazol-2-il)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-amina como un sólido blanco, pf 200-202 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, J= 6,64 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 7,48 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,98 (bs, 1H), 4,47 (bs, 1H), 4,0 (MeOH), 3,92 (s, 1 H), 3,37 (s, 1H), 3,18 (MeOH; 0,75 equiv), 2,90 (s, 1H), 2,01 (d, J= 8,52 Hz, 1H), 1,60 (d, J= 8,64 Hz, 1H); MS(m/e) 372,09 (M+H).

610d) Se hizo reaccionar [(2-exo-3-exo)-3-(1H-Bencimidazol-2-il)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il]-(2,5-dicloro-pirimidin-4-il)-amina con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601 b, para proporcionar el producto deseado de N⁴*-[(2-exo-3-exo)-3-(1H-Benzimidazol-2-il)-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il]-5-cloro-N²*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina como un liofilato (62 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) mostró un poco de aducto de canfor-sulfónico, así como un aducto de TFA probable de la purificación por HPLC; tal como, la región alifática mezclada con rotámeros aparentes; picos clave notables son MeO-Ph y protones 2,2,1-biciclo-benzimidazol; funciones aromáticas: δ 9,70 (bs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (bs, 2H), 7,46 (bs, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,34 (bs, 1H), 6,09 (bs, 1H), 3,66 (s, 3H), MS(m/e) 586,45 (M+H).

Ejemplo 611. 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

611a) Se añadió durante 3 minutos una solución de 1H-pirazol (0,714 g, 10,5 mmol; TCI-América) en THF (10 ml) a una suspensión helada de 0,43 g de NaH al 60 % (11 mmol) en THF (30 ml). Al finalizar, dio lugar una adición de una solución casi clara. Después se agitó durante 10 minutos adicionales. Se añadió 2-Fluoro-4-metoxi-1-nitro-benceno (1,71 g, 9,99 mmol; Combi-Blocks) en THF (10 ml) durante 1 minuto. La solución resultante se calentó a ta después de 20 minutos y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos se combinaron, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite que se colocó en alto vacío durante la noche. Después del secado quedaron 2,26 g (103 %) de producto sólido naranja de 1-(5-Metoxi-2-nitro-fenil)-1H-pirazol; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, J= 9,08 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J= 2,39 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (d, J= 2,61Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,94 (s, 3H); MS(m/e) 220,09 (M+H).

611b) Se trató 1-(5-Metoxi-2-nitro-fenil)-1H-pirazol en condiciones de hidrogenación convencionales (H₂, EtOH, Pd/C al 10 %) para proporcionar el producto deseado de 4-Metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamina como un sólido crudo, que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional; TLC: 1: 1 EtOAc /Hexano Fr 0,6, homogénea; SM FR 0,7; MS (m/e) 190,12 (M+H).

611C) Se hizo reaccionar 4-Metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamina con 2,4,5-Tricloro-pirimidina, de una manera similar al Ejemplo 601a, para proporcionar el producto deseado de (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina como un sólido blanco (44 %), pf 209-210,5 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,96 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 (d, J= 2,70 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); MS(m/e) 336,53 (M+H).

611d) Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina con 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-bezo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un liofilato (20 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1 H), 9,37 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, J= 8,90 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, J= 8,56 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (d, J= 1,87 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 8,64 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 8,45 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,24 (s, 6H); MS(m/e) 504,45 (M+H).

Ejemplo 612. 5-Cloro-N²*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina, del Ejemplo 611 c, con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un liofilato (25 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,71 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,89 (d, J= 8,71 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (d, J= 2,64 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,5 (m, 4H), 3,39 (bs, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,2-2,9 (m, 4H), 2,7 (m, 1H); MS(m/e) 550,45 (M+H).

Ejemplo 613. 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina, del Ejemplo 611C, con 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el

- 5 producto deseado de 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona como un liofilato (22 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,61 (bs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J= 9,06 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, J= 8,83 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, J= 8,98 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 9,09 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,1-1,9 (m, 6H), 1,03 (m, 3H); MS(m/e) 534,47 (M+H).
- Ejemplo 614. 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona
- 10 Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina, del Ejemplo 611 c, con 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-one como un liofilato (30 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,84 (bs, 8H), 2,36 (bs, 2H), 2,05 (bs, 2 H), 1,9 (bs, 2H), 1,03 (m, 3H); MS(m/e) 534,48 (M+H).
- 15 Ejemplo 615. Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico
- 20 Se hizo reaccionar metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico, del Ejemplo 601a, con 3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (30 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,7 (bs, 1H), 9,4 (bs, 1H), 8,29 (bs, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (bs, 1H), 7,75-7,6 (m, 1H), 7,42 (d, J= 13,03 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,31 Hz, 1H), 6,36 (br s, 1H), 6,28 (br s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,7-3,6 (bm, 5H), 3,38 (bs, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,3-2,75 (m, 8H), 2,62 (d, J= 4,42 Hz, 3H), 2,12 (bs, 1H), 1,43 (bs, 1H); MS(m/e) 497,36 (M+H).
- 25 Ejemplo 616. 2-{7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida
- 30 Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina del Ejemplo 611c, con 2- (7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida, de una manera similar al Ejemplo 601 b, para proporcionar el producto deseado de {7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida como un liofilato (38 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (bm, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J= 9,07 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,23 (d, J= 2,06 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 8,92 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (bs, agua + H), 3,4-2,95 (m, 6H), 2,95 (s, 6 H); MS(m/e) 577,42 (M+H).
- 35 Ejemplo 617. 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida
- 40 Se hizo reaccionar 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-metoxi-N-metil-benzamida del Ejemplo 607 con 2- (7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida como un liofilato (29 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H, intercambiable), 9,85 (bs, 1H, intercambiable), 8,77 (d, J= 4,72 Hz, 1H, intercambiable), 8,39 (d, J= 8,84 Hz, 1H) 8,27 (s, 1H, intercambiable), 8,17 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 2H), 3,4-3,0 (m, 4H), 2,95 (s, 6H), 2,80 (d, J= 4,30 hz, 3H); MS(m/e) 568,43 (M+H).
- 45 Ejemplo 618. 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida
- 50 Se hizo reaccionar 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-metoxi-N-metil-benzamida del Ejemplo 607 con 3- (2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-5-metoxi-N-metil-benzamida como un liofilato (29 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,71 (bs, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,75 (bs, 1H), 8,54 (d, J= 8,59 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J= 8,85 Hz, 1H), 7,32 (d, J= 2,78 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,8-3,6 (m, 6H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,25-2,9 (m, 4H), 2,9 (d, J= 4,04 Hz, 3H); MS(m/e) 511,37 (M+H).
- 55 Ejemplo 619. 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona
- 60
- 65

5 Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina, del Ejemplo 611C, con 7-Amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona como un liofilato (60 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, J= 9,26 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J= 8,20 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J= 8,65 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,16 (s, 6H); MS(m/e) 518,45 (M+H).

10 Ejemplo 620. Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

15 Se hizo reaccionar metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico, del Ejemplo 601a, con 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-bezo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601 b, para proporcionar el producto deseado de metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (50 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (bs, 1H, intercambiable), 9,39 (s, 1H, intercambiable), 8,35 (bm, 2H, intercambiable), 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,14 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,93 (d, J= 8,42 Hz, 1H), 6,35 (bs, 1H), 6,20 (bs, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,07 (d, J= 8,69 Hz, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,41 (d, J= 8,33 Hz, 1 H), 1,32 (s, 6H); MS(m/e) 481,44 (M+H)

20 Ejemplo 621. 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida

25 Se hizo reaccionar 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-metoxi-N-metil-benzamida del Ejemplo 607 con 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601 b, para proporcionar el producto deseado de 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida como un liofilato (8 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,27 (s, 1H, intercambiable), 9,75 (bs, 1H, intercambiable), 8,74 (bs, 1H, intercambiable), 8,42 (d, J= 9:35 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H, 1 intercambiable), 7,68 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,6 (bs, agua + H), 3,40 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,3-2,95 (m, 4H), 2,80 (d, J= 4,04 Hz, 3H); MS(m/e) 541,37 (M+H).

30 Ejemplo 622. 5-Cloro-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina

35 Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina, del Ejemplo 611 c, con 7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 5-Cloro-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina como un liofilato (25 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,64 (bs, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J= 8,97 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,1-6,95 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,8-3,7 (m, 2H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,4-3,1 (m, 4H), 2,8-2,6 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,42 (m, 2H); MS(m/e) 546,37 (M+H).

40 Ejemplo 623. 2-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-7-ol

45 El producto deseado se aisló también a partir del Ejemplo 622, como material de partida 7-Morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamina del Ejemplo 622 que se contaminó con una pequeña cantidad de su alcohol respectivo, 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-7-ol. El producto 2-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-7-ol se aisló como un liofilato (10 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,62 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (d, J= 7,95 Hz, 1H), 7,00 (d, J= 8,98 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 8,20 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (bm, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,5 (DMSO-d + H), 1,86 (m, 2H), 1,30 (m, 2H); MS(m/e) 477,43 (M+H).

50 Ejemplo 624. Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

55 Se hizo reaccionar 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-5-metoxi-N-metil-benzamida del Ejemplo 607 con 7-Morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601 b, para proporcionar el producto deseado de metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (25 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (bs, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,31 (d, J= 4,29 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,62 (d, J= 7,07 Hz, 0,36 H), 7,54 (d, J= 8,14 Hz, 0,64H), 7,47 (s, 0,65 H), 7,39 (s, 0,35 H), 7,10 (d, J= 7,96 Hz, 1H), 6,36 (bs, 1H), 6,28 (bs, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,28-3,10 (m, 4H), 2,87-2,65 (m, 6H), 2,62 (d, J= 4,29 Hz, 3 H), 2,5 (DMSO + H), 2,33 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,42 (m, 3H); MS(m/e) 523,48 (M+H).

Ejemplo 625. Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

5 El producto deseado se aisló también a partir del Ejemplo 624, como material de partida 7-Morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamina del Ejemplo 624 que se contaminó con una pequeña cantidad de su alcohol respectivo, 2-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol. El producto de metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico se aisló como un liofilato (10 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (bs, 1H), 8,33 (bm, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,42 (d, J= 7,07 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (d, J= 8,21 Hz, 1H), 6,35 (bs, 1H), 6,24 (bs, 10 1H), 4,08 (m, 1H), 3,74 (bs, H₂O + 2H), 3,17 (s, 1H), 2,86-2,65 (m, 4H), 2,5 (DMSO + H), 2,09 (d, J= 8,34 Hz, 1H), 1,89 (bm, 2H), 1,42 (d, J= 8,73 Hz, 1H), 1,3 (bm, 2H); MS(m/e) 454,44 (M+H).

Ejemplo 626. 2-{7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

15 626a) En N₂ una solución de 1-(5-Metoxi-2-nitro-fenil)-1H-pirazol (3,00 g, 13,7 mmol), del Ejemplo 611a, en Morfolina (100 ml, 1,000 mmol; Acros) se calentó a 120 °C durante 100 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre Na₂CO₃ al 10 % y EtOAc. La fase acuosa se lavó con una segunda parte de EtOAc, a continuación, los orgánicos se combinaron, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,46 g de producto crudo 4-(4-Nitro-3-pirazol-1-il-fenil)-morfolina (26 % por LC). Una purificación inicial por cromatografía en fase normal se eluye con un gradiente de CH₂Cl₂ al 100 % a 10: 1 CH₂Cl₂: MeOH se unió con un éxito limitado. Las fracciones más puras se concentraron y se volvieron a analizar en otra columna en fase normal al eluirse con un gradiente de EtOAc/Hexano al 10 % al EtOAc/hexano al 65 %. Las fracciones más puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 0,48 g de material más puro. Este material se cristalizó a partir de Et₂O y el sólido resultante se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de Et₂O para proporcionar 318 mg (9 %) de 4-(4-Nitro-3-pirazol-1-il-fenil)-morfolina, que se utilizó sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J= 9,25 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, J= 1,95 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 2,21 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,40 (m, 4H). La fase acuosa original se enfrió y se acidificó con HCl 6 N a pH 3, a continuación se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos se combinaron y se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2,11 g de residuo marrón. Este material se trató con ~ 25 ml de agua. El sólido resultante se filtró y se aclaró abundantemente con agua. Después de secarse al aire quedaron 1,54 g (55 %) de 4-Nitro-3-pirazol-1-il-fenol, que también se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,95 (bs, 1H), 8,00 (d, J= 9,06 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,07 (s, 35 1H), 6,87 (m, 1H), 6,56 (d, J= 1,87 H, 1H).

626b) Se trató 4-(4-Nitro-3-pirazol-1-il-fenil)-morfolina en condiciones de hidrogenación convencionales (H₂, EtOH, Pd/C al 10 %) para producir 4-Morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamina deseada como un aceite crudo, que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional; TLC: 10:1 CH₂Cl₂:MeOH R_f 0,6, homogéneo (SM R_f 0,7); MS(m/e) 245,17 (M+H).

626c) Se hizo reaccionar 4-Morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamina con 2,4,5-tricloro-pirimidina, de una manera similar al Ejemplo 601a, para proporcionar el producto deseado de (2,5-Dicloro pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenil)-amina como un sólido blanco tras la trituración de CH₃CN (49 %); TLC: 1:1 EtOAc/Hexano R_f 0,4, homogéneo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (s, 1H), 8,34 (d, J= 9,11 Hz, 1H), 8,12 (s, 1 H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,01 (d, J= 9,17 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,22 (m, 4H); MS(m/e) 391,44 (M+H).

626d) Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenil)-amina con 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 2-{7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida como un liofilato (25 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,79 (m, 7H), 3,58 (bm, 2H), 3,35-3,15 (m, 5H), 3,15-3,07 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 2,50 (m, 1H); MS(m/e) 632,51 (M+H).

Ejemplo 627. 7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

60 Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenil)-amina con 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro bezo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601 b, para proporcionar el producto deseado de 7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un liofilato (7 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (bd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, J= 8,08 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (d, J= 11,11 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,59 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 65 1,27 (s, 6H); MS(m/e) 559,54 (M+H).

Ejemplo 628. 7-[5-Cloro-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona

5 628a) Una solución de -78°C en agitación de 4-Nitro-3-pirazol-1-il-fenol (1,02 g, 5,00 mmol), del Ejemplo 626a, y trietilamina (1,39 ml, 10,0 mmol) en cloruro de metileno (25 ml, 390 mmol) se añadió a una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,48 g, 5,25 mmol; Acros) en cloruro de metileno (5 mL, 80 mmol) durante 5 minutos. Después de 15 minutos a -78 ° C, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se lavó con una segunda parte de CH₂Cl₂, a continuación, los orgánicos se combinaron, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a reducida presión para proporcionar 10 1,60 g (95 %) de aceite naranja/marrón que cristalizó al reposar. TLC: 1: 1 EtOAc: hexano, R_f 0,85, homogéneo, Este éster del ácido trifluoro metanosulfónico 4-nitro-3-pirazol-1-il-fenil resultante se utilizó sin purificación adicional.

15 628b) Una solución de éster ácido trifluoro metanosulfónico 4-nitro-3-pirazol-1-il-fenil (502 mg, 1,49 mmol) en Piperazina, 1-metil- (10 mL, 90 mmol; Acros) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida a 55 °C. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y Et₂O (100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con Et₂O adicional (25 ml), a continuación los extractos de Et₂O se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con 10 ml de Et₂O helado para proporcionar un precipitado sólido. El sólido resultante se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de Et₂O para dar 221 mg (51 %) del producto deseado de 1-Metil-4-(4-nitro-3-pirazol-1-il-fenil)-piperazina; TLC: 10:1 CH₂Cl₂:MeOH R_f 0,35, homogéneo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J= 9,30 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,50 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,37 (s, 3H); MS(m/e) 288,24 (M+H).

25 628c) Se trató 1-Metil-4-(4-nitro-3-pirazol-1-il-fenil)-piperazina en condiciones de hidrogenación convencionales (H₂, EtOH, Pd/C al 10 %) para proporcionar 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenilamina deseada como un aceite crudo, que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. LC/MS (m/e) 258,24 (M+H).

30 628d) Se hizo reaccionar 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenilamina con 2,4,5-Tricloro-pirimidina, de una manera similar al Ejemplo 601a, para proporcionar el producto deseado de (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenil]-amina como un vidrio claro después de la purificación mediante HPLC preparativa seguido base libre (5 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,31 (d, J= 9,12 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, J= 2,15 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,88 (d, J= 2,24 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,39 (s, 3H); MS(m/e) 404,47 (M+H).

35 628e) Se hizo reaccionar Dicloro-pirimidin-4-il)-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenil]-amina con 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-bezo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar 7-[5-Cloro-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona como un liofilato (59 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (m, 2H), 9,34 (s, 2H), 8,26 (s, 1 H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (d, J= 9,09 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (d, J= 8,59 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,02 (d, J= 8,84 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,59 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,22 (s, 6H); MS(m/e) 572,44 (M+H).

45 Ejemplo 629. Ácido 1-{4-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil}-piperidina-4-carboxílico

50 629a) Una solución éster del ácido trifluoro-metanosulfónico 4-nitro-3-pirazol-1-il-fenilo (405 mg, 1,20 mmol) y piperidina-4-carboxilato de etilo (6 ml, 40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y Et₂O. La fase acuosa se lavó con una segunda parte de Et₂O, después de que se combinaran las fases orgánicas, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar > 5 g de material crudo. Este material se repartió entre Et₂O y 50 ml de ácido cítrico 2N (ac). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a alto vacío para dar 250 mg (59 %) de residuo naranja éster etílico del ácido 1-(4-Nitro-3-pirazol-1-il-fenil)-piperidin-4-carboxílico; TLC: 1:1 EtOAc/Hexano R_f 0,65, homogéneo, 10:1 CH₂Cl₂:MeOH R_f 0,8, homogéneo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J= 8,03 hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, J= 2,32 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 2,63 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,23 (m, 3H); MS(m/e) 345,29 (M+H).

60 629b) Se trató éster etílico del ácido 1-(4-Nitro-3-pirazol-1-il-fenil)-piperidina-4-carboxílico en condiciones de hidrogenación convencionales (H₂, EtOH, Pd/C al 10 %) para proporcionar éster etílico del ácido 1-(4-Amino-3-pirazol-1-il-fenil)-piperidin-4-carboxílico deseado como un vidrio, que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional; TLC: 1: 1 EtOAc/Hexano R_f 0,5, homogéneo; LC/MS (m/e) 315,28 (M+H).

65 629c) Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 1-(4-Amino-3-pirazol-1-il-fenil)-piperidin-4-carboxílico con 2,4,5-Tricloro-pirimidina, de una manera similar al Ejemplo 601 a, para proporcionar el producto de éster etílico del ácido 1-[4-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-1-il-fenil-3-pirazol]-piperidin-4-carboxílico deseado como un aceite que se solidificó al reposar, después de la purificación mediante cromatografía en columna en fase normal al eluirse con un sistema de gradiente de EtOAc/hexano (47 %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,31 (d, J= 9,14 Hz, 1H),

8,11 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,90 (d, J= 2,67 Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,25 (m, 3H); MS(m/e) 461,47 (M+H).

5 629d) Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 1-[4-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-pirazol-1-il-fenil] piperidin-4-carboxílico con 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-bezo[b]azepin-2-ona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar éster etílico del ácido 1-[4-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-amino 4-il]-3-pirazol-1-il-fenil]-piperidin 4-carboxílico deseado; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato (50 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (bd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, J= 8,41 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (d, J= 8,28 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,49 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (H₂O + 2H), 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 1,2 (m, 9H); MS(m/e) 629,62 (M+H).

15 629e) A una solución a temperatura ambiente de hidróxido de litio (53 mg, 2,2 mmol) en agua (3 ml), se añadió éster etílico del ácido 1-[4-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil]-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (47 mg, 0,063 mmol) seguido de metanol (12 ml). Después de 72 horas HCl 1 N (2 ml) se añadió a la reacción para neutralizar la base, a continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el ácido 1-[4-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil]-piperidina-4-carboxílico deseado como un liofilato (20 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, J= 7,07 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (d, J= 9,86 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,34 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,2 (s, 6H); MS(m/e) 601,56 (M+H).

25 Ejemplo 630. Ácido 1-[4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil]-piperidina-4-carboxílico

30 Se preparó ácido de 1-[4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil]-piperidina-4-carboxílico de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 629, después de sustituir 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida para 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-bezo[b]azepin-2-ona del Ejemplo 629d. Se aisló ácido 1-[4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil]-piperidina-4-carboxílico como un liofilato (36 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (bs, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (d, J= 8,09 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,56 (bs, H₂O + 2H), 3,3-3,0 (m, 6H), 2,95 (s, 6H), 2,83 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,69 (m, 2H); MS(m/e) 674,46 (M+H).

40 Ejemplo 631. 2-[7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida

45 Se preparó 2-[7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida de una manera similar a la descrita para 7-[5-Cloro-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona del Ejemplo 628. Las variaciones incluyen sustituir dimetilamina por 1-Metil-piperazina del Ejemplo 628b, y analizar esta reacción en una botella de presión a temperatura ambiente (de modo que la dimetilamina no se evapore). Además, 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida se sustituyó por 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-bezo[b]azepin-2-ona del Ejemplo 628e. El producto deseado de 2-[7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida se aisló como un liofilato (50 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (bs, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,79 (d, J= 8,89 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 14 H), 2,6 (m, 1H); MS(m/e) 590,46 (M+H).

55 Ejemplo 632. Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-((S)-7-Acetilamino-1-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

60 632a) Se suspendió bromuro de (2-Cloro-5-metoxi-bencil)-trifenil-fosfonio [12,5 g, 25,2 mmol; (Schertl, S., *et. al.*, *Archiv der Pharmazie*, 2001, 334, 125-137)] en tetrahidrofurano a 0 °C (200 ml) que se trató durante 1 minuto con hidruro de sodio, 60 % disp, en aceite mineral (1,01 g; Aldrich). Después de 2 h, con la reacción todavía a 0 °C, se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-4-oxo-butírico [7,59 g, 24,7 mmol; (preparada en forma idéntica como el éster terc-butílico del ácido (S)-3-benciloxicarbonilamino-4-oxo-butírico informado previamente; Paris, M., *et. al. Tet. Lett.*, 1998, 39, 1341-1344)] en tetrahidrofurano (90 ml) y la reacción se mantuvo temperatura de baño helado de 5 h. La mezcla de reacción se trató a continuación con 450 ml de NH₄Cl acuoso saturado, después de lo cual la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas resultantes combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida

- dejaando 18,01 g de aceite ligeramente tintado. Este residuo se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂, se adsorbió en sílice y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase normal, al eluirse con un gradiente de EtOAc/hexano al 0-40 %. El producto analizado superior, éster terc-butílico del ácido (Z)-(R)-3-benciloxicarbonilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pent-4-enoico, se aisló como un sólido blanco (1,68 g; 15 %); TLC: EtOAc/Hexano al 25 % de Rf 0,5, homogéneo. El producto analizado inferior, éster terc-butílico del ácido (E)-(R)-3-benciloxicarbonilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pent-4-enoico, se aisló como un aceite (2,79 g; 25 %); TLC: EtOAc/Hexano al 25 % de Rf 0,4, homogéneo.
- 632b) Siguiendo el procedimiento de la reducción selectiva de Mori, A., *et. al.* (*Tetrahedron*, 2006, 62, 11925-11.932), se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (Z)-(R)-3-benciloxicarbonilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pent-4-enoico (1,68 g, 3,77 mmol), éster terc-butílico del ácido (E)-(R)-3-benciloxicarbonilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pent-4-enoico (2,79 g, 6,26 mmol), sulfuro de difenilo (20,4 mg, 0,110 mmol), paladio en carbono al 10 % (450 mg) y MeOH (200 ml) a presión atmosférica en un lecho de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación y se concentró a presión reducida para dar 4,54 g (100 %) de aceite claro de éster terc-butílico del ácido (S)-3-benciloxicarbonilamino 5-(2-cloro-5-Metoxi-fenil)-pentanoico, que se utilizó sin purificación adicional; TLC: EtOAc/Hexano al 25 % de Rf 0,45, homogéneo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,31 (m, 5H), 7,22 (d, J= 8,84 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (d, J= 8,59 Hz, 1H), 5,34 (d, J= 9,34 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,84-2,67 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).
- 632c) Se disolvió éster terc-butílico del ácido (S)-3-benciloxicarbonilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pentanoico (1,870 mg, 4,17 mmol) en acetonitrilo (91 ml) al que se añadió yodotrimetilsilano (1,30 mL, 9,14 mmol) puro a ta. Después de 1 hora, se añadió una parte adicional de yodotrimetilsilano (647 uL, 4,55 mmol). Después de 2 horas la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió Et₂O al residuo y la mezcla resultante se extrajo dos veces con hidróxido de potasio 1 M en agua (90 ml y 45 ml, respectivamente). Las fases acuosas se combinaron, se enfriaron a 0 °C, y se trataron gradualmente con anhídrido acético hasta que todo el intermedio de ácido (S)-3-acetilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pentanoico se había convertido en ácido (S)-3-acetilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pentanoico, según se controló por HPLC. Después de mantener la reacción a 0 °C, se añadió gradualmente HCl 12 N hasta que se alcanzó un pH 2,0. El precipitado sólido blanco resultante se filtró y se aclaró abundantemente con agua helada. Después del secado al aire quedaron 940 mg (75 %) de un sólido blanco del ácido (S)-3-acetilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pentanoico, que se utilizó sin purificación adicional; TLC: 10:1 CH₂Cl₂:MeOH Rf 0,25, homogéneo; PF:145-148,5 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, J= 8,73 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 2,57 Hz, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,11 (d, J= 8,97 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,85-2,55 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H); MS(m/e) 300,03 (M+H).
- 632d) En N₂, se combinó ácido (S)-3-acetilamino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-pentanoico (940 mg, 3,1 mmol) con ácido polifosfórico (19 g, 170 mmol) y se colocó en un baño caliente de aceite entre 95-100 °C. Después de 80 minutos la reacción se eliminó a partir de calor y según se enfriaba se trató con ~120 g de hielo con agitación vigorosa. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 700 mg (80 %) de sólido amarillo teñido de N-((S)-1-Cloro-4-metoxi-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il) acetamida, que se utilizó sin purificación adicional; TLC: 10:1 CH₂Cl₂:MeOH Rf 0,35, homogéneo; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, J= 8,93 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,93 Hz, 1H), 5,58 (d, J= 6,63 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,7-2,6 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,8-1,7 (m, 1H).
- 632f) A una solución enfriada con hielo de N-((S)-1-Cloro-4-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-metoxi-5-oxo-7-il)-acetamida (690 mg, 2,4 mmol) en Acetonitrilo (15 ml)/ anhídrido trifluoroacético (2,19 ml, 15,5 mmol) se añadió nitrato de potasio puro (277 mg, 2,74 mmol). Después de 30 minutos la mezcla de reacción helada se añadió en NaHCO₃ acuoso helado agitado, (~125 ml) durante 2 minutos. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 920 mg de una resina amarillo/canela. Este material se trituró con agua helada (~ 30 ml). El sólido rayado se formó gradualmente en ~ ½. El sólido resultante se filtró y se aclaró abundantemente con agua helada. Después de secarse al aire quedaban 600 mg (75 %) de sólido canela de N-((S)-4-Cloro-1-metoxi-2-nitro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il) acetamida, que se utilizó sin purificación adicional; TLC: 5:1 CH₂Cl₂:MeOH Rf 0,53 (SM Rf 0,50); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 5,62 (bs, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,9-1,8 (m, 1H); MS(m/e) 327,01.
- 632g) Se colocaron N-((S)-4-Cloro-1-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-metoxi-2-nitro-9-oxo-7-il) acetamida (100 mg, 0,3 mmol), Pd(OH)₂/C al 20 % (30 mg) y metanol (20 ml) en un manto de hidrógeno a presión atmosférica. Después de 24 h la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 105 mg (100 %) de clorhidrato de N-((S)-2-Amino-1-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-metoxi-9-oxo-7-il) acetamida, TLC: 5:1 CH₂Cl₂:MeOH Rf 0,5 homogéneo; (SM A: Rf 0,55); ¹ RMN H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J= 8,09 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,86 (d, J= 8,09 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,5 (bs, agua + NH₂), 2,79-2,64 (m, 4H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,7-1,6 (m, 1H).
- 632h) Se hizo reaccionar amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1] hept-5-eno-2-carboxílico con clorhidrato de N-((S)-2-Amino-1-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-7-il benzociclohepten)

acetamida, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-((S)-7-Acetilamino-1-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (28 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (bs, 1H), 8,83 (bs, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, J= 8,33 Hz, 1 H), 8,00 (d, J= 7,58 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (d, J= 8,34 Hz, 1H), 6,36 (bs, 1H), 6,26 (bs, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,93-2,68 (m, 7H), 2,1-1,9 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,42 (d, J= 9,10 Hz, 1H); MS(m/e) 525,15 (M+H).

Ejemplo 633. {7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-[1,4]dioxan-2-il-metanona

633a) A una solución a temperatura ambiente de ácido 1,4-Dioxinano-2-carboxílico [264,2 mg, 2,000 mmol (Nelson, B. A. *et. al. J. Am. Chem. Soc.*, 1955,77, 1695-1696)], se añadieron 7-Metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (444,5 mg, 2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (380 mg, 2, 8 mmol) en N, N-dimetilformamida (10 ml) clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida puro (518 mg, 2,7 mmol). Después de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó a continuación secuencialmente con ácido cítrico 2N y NaHCO₃ acuoso saturado, una vez más. La fase orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 950 mg de aceite crudo. El residuo se trató con Et₂O (15 ml) produciendo un sólido, que se filtró y se aclaró con una pequeña cantidad de Et₂O. Después de secarse al aire quedaron 513 mg (76 %) de sólido blanquecino de 1,4-Dioxinan-2-il-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-metanona; pf 150-152 °C; MS (m/e) 337,11.

633b) Se trató 1,4-Dioxinan-2-il-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-metanona en condiciones convencionales de hidrogenación (H₂, EtOH, Pd/C al 10 %) para proporcionar 7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona deseada como un aceite crudo, que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional; LC/MS (m/e) 307,14 (M+H).

633c) Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina, del Ejemplo 611c, con 7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de {7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-[1,4]dioxan-2-il-metanona como un liofilato (40 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,37 (bs, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,90 (s, 1,5H), 3,87 (s, 1,5 H), 3,80 (s, 3H), 3,8-3,3 (bs, H₂O + 11H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (m, 1 H), 2,65 (m, 1H); MS(m/e) 606,23 (M+H).

Ejemplo 634. 2-{5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

Se hizo reaccionar 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida con 7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 2-{5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un liofilato (42 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,53 (d, J= 12,29 Hz, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 7,83 (d, 7,83 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,41 (d, J= 7,81 Hz, 1H), 3,8-3,35 (m, 13H), 2,92 (bm, 1H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,57 (m, 1H); MS(m/e) 617,19 (M+H).

Ejemplo 635. Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico

Se hizo reaccionar amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico con 7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico como un liofilato (31 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (bs, 1H), 9,0 (bs, 1H), 8,13 (d, J= 5,89 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70-7,60 (bd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,38 (bs, 1H), 6,12 (bs, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,8-3,4 (bs, H₂O + 10 H), 2,96-2,65 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,01 (d, J= 8,95 Hz, 1H), 1,41 (d, J= 9,45 Hz, 1H); MS(m/e) 569,21 (M+H).

Ejemplo 636. 5-Cloro-N²*(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N⁴*(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

636a) Se añadió 1,4-Dioxinan-2-il-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-metanona (315 mg, 0,936 mmol) puro gradualmente durante 2 minutos a una solución de 0 °C de 1 M de complejo de borano-THF en Tetrahidrofurano (4,75 ml). Al finalizar la adición se eliminó el baño de hielo y la reacción se calentó a 65 °C en una atmósfera inerte. Después de 4 horas, la reacción se volvió a enfriar y se trató gradualmente con HCl 1 N (5 ml). La reacción se volvió a calentar a 65 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, a continuación se trató con KOH 1N hasta basicidad. La solución resultante se extrajo 3 veces con Et₂O. Los

orgánicos se combinaron, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 300 mg (100 %) de un aceite claro de 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

MS (m/e) 323,13 (M+H).

5 636b) Se trató 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en condiciones de hidrogenación convencionales (H₂, EtOH, Pd/C al 10 %) para proporcionar 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamina deseada como un aceite crudo, que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional; LC/MS (m/e) 293,15 (M+H).

10 636c) Se hizo reaccionar (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina, del Ejemplo 611c, con 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamina como un liofilato (40 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, J= 9,01 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (bs, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,7-3,4 (H₂O + 6H), 3,3-2,9 (m, 9H), 2,67 (m, 1H); MS(m/e) 592,24 (M+H).

15 Ejemplo 637. 2-[5-Cloro-2-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

20 Se hizo reaccionar 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida con 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamina, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado 2-[5-Cloro-2-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un liofilato (18 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,7-3,51 (bm H₂O + 6H), 3,27-3,03 (m, 9H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 6H); MS(m/e) 603,20 (M+H).

25 Ejemplo 638. 2-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

30 Se preparó (7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona, de una manera similar a 7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona del Ejemplo 633b, se hizo reaccionar con 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, de una manera similar al Ejemplo 35 601b, para proporcionar el producto deseado de 2-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un liofilato (25 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, J= 7,97 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,78-3,49 (m, 10 H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,65 (s, 6H); MS(m/e) 587,15 (M+H).

40 Ejemplo 639. 2-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

45 Se preparó (7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona, de una manera similar a 7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona del Ejemplo 633b, se hizo reaccionar con 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida, de una manera similar al Ejemplo 601b, para proporcionar el producto deseado de 2-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida como un liofilato (31 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (d, J= 9,23 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,74-3,4 (bm, H₂O + 11 H), 2,81 (m, 1H), 2,74 (d, J= 4,55 Hz, 3H), 2,67 (m, 2H); MS(m/e) 555,14 (M+H).

50 Ejemplo 640. 2-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

55 Se preparó (7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona, de una manera similar a 7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-1,4-dioxinan-2-il-metanona del Ejemplo 633b, se hizo reaccionar con 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, de una manera similar al Ejemplo 601 b, para proporcionar el producto deseado de 2-[5-Cloro-2-[3-([1,4]dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como un liofilato (18 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (s, 1H), 9,19 (d, J= 8,44 Hz, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,84-3,3 (bm, H₂O + 11 H), 3,11 (s, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (m, 2H); MS(m/e) 579,16 (M+H).

60

Ejemplo 641. 2-[5-Cloro-2-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

5 Se preparó 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamina, de una manera similar a 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamina del Ejemplo 636b, se hizo reaccionar con 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, de una manera similar al Ejemplo b, para proporcionar el producto deseado de 2-[5-Cloro-2-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un liofilato (38 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (bs, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,51 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,08 (d, J= 6,57 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,82-3,60 (m, 6H), 3,48 (bs, H₂O), 3,3-2,9 (m, 9 H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 6H); MS(m/e) 573,16 (M+H).

15 Ejemplo 642. 5-Cloro-N*2*-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

20 Se preparó 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamina, de una manera similar a 3-1,4-Dioxinan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamina del Ejemplo 636b, se hizo reaccionar con (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-amina del Ejemplo 611 c, de una manera similar al Ejemplo 601b para proporcionar el producto deseado de 5-Cloro-N*2*-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina como un liofilato (38 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 (bs, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (bd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,55 (m, 6H), 3,4-3,0 (m, 6H), 2,95 (m, 1H), 2,75 (m, 1H); ; MS(m/e) 562,15 (M+H).

25 Ejemplo 651. 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

30 651 a) Se cargó 2-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona (750,00 mg, 3,66 mmol) en cloruro de metileno (20 ml, 300 mmol) y ácido acético (200 uL, 4 mmol). Se dejó en agitación durante 5 min. Se cargaron 2,2,2-trifluoroetilamina (0,292 ml, 3,65 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,55 g, 7,31 mmol). Se dejó la suspensión en agitación durante 2,5 horas. HPLC durante 2,5 horas confirmó que la cetona de partida se había consumido. La reacción se vertió en 200 ml de agua y 100 ml de solución de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con 2 x 100 ml de partes de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta un aceite amarillo (aproximadamente 1,0 g). El aceite amarillo crudo resultante se cromatografió en un cartucho Isco de 80 g utilizando un gradiente de EtOAc con un rendimiento del 0-35 % en hexanos como el eluyente. Se aisló 2-Nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina como un aceite beige (821 mg, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,24 (q, J = 18,7,9,4 Hz, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), LC/MS (ESI+) = 288 (M+H).

40 651b) Se cargó 2-Nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina (821 mg, 2,83 mmol) en 30 ml de metanol y se añadieron 400-800 mg de paladio en carbono al 10 %. La suspensión se hidrogenó a 30 psi de hidrógeno durante 2,5 horas y seguido por RMN. La reacción se filtró a través de un ¼ de lecho de celite y el lecho se lavó con 4 x 10 ml de partes de metanol. La solución resultante se clarificó a través de 45 micras sinterizadas para proporcionar una solución amarilla que se evaporó para proporcionar N*7*-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (637 mg, rendimiento del 87 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,22 (q, J = 18,0, 8,7 Hz, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

50 651 c) Se combinaron 2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida (86,3 mg, 0,290 mmol) y N*7*-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (75 mg, 0,290 mmol) con ácido DL-10-canforsulfónico (101 mg, 0,436 mmol) en 2 ml de IPA y se calentó en un vial de microondas durante 40 minutos a 120 °C durante 40 minutos. La reacción resultante se vertió en 25 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado y 50 ml de agua y se extrajo con 4 x 25 ml de partes de cloruro de metileno. El orgánico combinado se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa (Luna C18, 5 µm, columna de 100 mm x 21,2 mm) utilizando un gradiente de MeCN al 0-35 % en agua (conteniendo ambos TFA al 0,1 %). Se aisló 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida (11,18 mg, rendimiento del 7,4 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,07 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,24 (q, J = 19,4, 9,8 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), LC/MS (ESI+) = 519 (M+H). Pf= 202-203 °C.

65 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N*7*-(2,2,2-Trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (75 mg, 0,290 mol) se combinó con DL-10-ácido canforsulfónico (101 mg, 0,436 mol) y (2,5-Dicloro-pirimidin-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina (103 mg, 0,290 mol) para preparar 5-Cloro-N*4*-(2-etil-4-morfolina-4-il-fenilo)-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina (13,82 mg, 8.4 % de rendimiento) en forma de sal TFA amarilla. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,24 (dd,

J = 26,9, 8,81 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,53 (m, 3H), 3,89 (m, 7H), 3,16 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 571 (M+H). MP = 155°C.

5 Ejemplo 653. (1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino-ácido ciclohexanocarboxílico amida

10 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2,2-Trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (75 mg, 0,290 mol) se combinó con DL-10-ácido carmforsulfónico (101 mg, 0,436 mol) y (1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ácido ciclohexanocarboxílico (87,4 mg, 0,290 mol) para preparar (1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino-ácido ciclohexanocarboxílico amida (56,45 mg, 37 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,48 (br s, 1H), 5,24 (br s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,35 (br s, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,30 (m, 10H). LC/MS (ESI+) = 523 (M+H). MP = 242-243 °C.

15 Ejemplo 654. (1S,2R,3S,4R)-3-(5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-ácido carboxílico amida

20 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2,2-Trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (75 mg, 0,290 mol) se combinó con DL-10-ácido carmforsulfónico (101 mg, 0,436 mol) y (1S,2R,3S,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-ácido carboxílico amida (86,9 mg, 0,290 mol) para preparar (1S,2R,3S,4R)-3-(5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-ácido carboxílico amida (45,07 mg, 30 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. El producto se purificó sobre un cartucho ISCO de 12 g utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,33 (m, 2H), 5,54 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,24 (q, J = 18,9, 9,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 1 h), 2,80 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 0,88 (m, 1H). LC/MS (ESI+) = 521 (M+H). MP = 217,5 - 218,5 °C.

30 Ejemplo 655. 5-Cloro-N^{4*}-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-N^{2*}-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina

35 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2,2-Trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (75 mg, 0,290 mol) se combinó con DL-10-ácido carmforsulfónico (101 mg, 0,436 mol) y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-amina (93 mg, 0,290 mol) para generar -Cloro-N^{4*}-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-N^{2*}-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina (52,73 mg, 47 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 10,71 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,24 (q, J = 9,4, 18,8 Hz, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), MP = 154 - 156 °C.

40 Ejemplo 656. N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida

45 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2,2-Trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida para generar N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-(7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida (117 mg, 72 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 5,37 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,23 (q, J = 18,6, 9,2 Hz, 3H), 2,83 (m, 6H), 2,69 (m, 2H), 2,20 (br s, 2H), 2,07 (br s, 2H), 1,82 (br s, 2H), 1,35 (br s, 6H). LC/MS (ESI+) = 561 (M+H). MP = 122 °C dec.

50 Ejemplo 657. 5-Cloro-N^{4*}-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-N^{2*}-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina

55 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2,2-Trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-amina para generar 5-Cloro-N^{4*}-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-N^{2*}-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina (93,00 mg, 58 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,45 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 3,24 (m, 7 H), 2,34 (s, 3H), 1,31 (m, 3H). LC/MS (ESI+) = 553 (M+H). MP = 130.5 °C.

60 Ejemplo 658. 5-Cloro-N^{4*}-(2-metoxi-fenilo)-N^{2*}-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina

65 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2,2-Trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenilo)-amina para generar 5-Cloro-N^{4*}-(2-metoxi-fenilo)-N^{2*}-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-

2,4-diamina (34,40 mg, 23 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,24 (q, J = 18,8, 9,4 Hz, 2H), 2,83 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 492 (M+H). MP = 182 - 183,5 °C.

Ejemplo 659. 5-Cloro-N^{*}2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{*}4*-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

659a) Cargar 2-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona (750,00 mg, 3,6548 mol) a cloruro de Metileno (20 mL, 300 mol) y ácido Acético (200 uL, 4 mol). Permitir que agite durante 5 minutos. Cargar 2,2-difluoroetilamina (0,292 ml, 3,65 mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,55 g, 7,31 mol). Permitir a la suspensión que agite durante 2.5 horas. LC a las 2.5 horas indica que la cetona inicial se ha consumido. Verter la reacción en 200 ml de agua y 100 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado y extraer con porciones de 2 x 100 ml de cloruro de metileno. El combinado orgánico se lavó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó a un aceite amarillo (1,0 g aprox.). El aceite crudo amarillo obtenido se cromatografió sobre un cartucho Isco de 12 g utilizando un gradiente de 0-60% EtOAc en hexanos como eluyente. (2,2-Difluoro-etil)-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-amina se aisló en forma de aceite beige (625 mg, 63 % de rendimiento). 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,98 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,38 (m, 2H). LC/MS (ESI+): 271 (M+H).

659b) (2,2-Difluoro-etil)-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-amina (625 mg, 2,31 mol) se cargó a 30 ml de metanol y se agregó 200 - 400 mg de 10 % de paladio sobre carbono. La suspensión se hidrogenizó a 30 psi de hidrógeno durante 2.5 horas y se continuó con NMR. La reacción se filtró a través de una almohadilla de ¼" de celita y luego se lavó la almohadilla con porciones de 4 x 10 ml de metanol. La solución obtenida se clarificó a través de un frit de 45 micras para generar una solución amarilla que se evaporó para producir N^{*}7*-(2,2-Difluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (492 mg, 89 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 6,88 (m, 1H), 6,44 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 5H), 2,04 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 241 (M+H). 659c) En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{*}7*-(2,2-Difluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-morfolina-4-il-fenilo)-amina para generar 5-Cloro-N^{*}2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{*}4*-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina (72,79 mg, 63 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1H), 6,54 (s, 1 H), 6,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,90 (m, 7H), 3,15 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,32 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 559 (M+H). MP = 181-183 °C.

Ejemplo 660. 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida

En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{*}7*-(2,2-Difluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida para generar 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida (72,79 mg, 50 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 11,05 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,15 (br s, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,03 (m, 6H), 2,80 (m, 3H), 2,67 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,31 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 501 (M+H). MP = 182-183 °C.

Ejemplo 661. 5-Cloro-N^{*}2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{*}4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{*}7*-(2,2-Difluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-amina para generar 5-Cloro-N^{*}2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{*}4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina (31,64 mg, 29 % de rendimiento) en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 10,68 (s, 1 h), 8,58 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,02 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 523 (M+H).

Ejemplo 662. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{*}7*-(2,2-Difluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida para generar N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida (69,11 mg, 61 % de rendimiento) en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,39 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,20 (br s, 2H), 2,07 (br s, 2H), 1,82 (br s, 2H), 1,36 (m, 7H). LC/MS (ESI+) = 542 (M+H).

Ejemplo 663. 5-Cloro-N²*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N⁴*(2-metoxifenilo)-pirimidina-2,4-diamina

5 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N⁷*(2,2-Difluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxifenilo)-amina para generar 5-Cloro-N²*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N⁴*(2-metoxifenilo)-pirimidina-2,4-diamina (2,93 mg, 61 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 5,84 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 474 (M+H). MP = 191 - 193 °C.

10 Ejemplo 664. 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

15 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N⁷*(2,2-Difluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida para generar 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (69,11 mg, 14,3 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,01 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 519 (M+H).

20 Ejemplo 665. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

25 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N⁷*(2,2-Difluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida para generar (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (54,09 mg, 51,7 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,05 (m, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (m, 3H), 2,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,63 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,31 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 503 (M+H). MP = 166°C.

35 Ejemplo 666. 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-isopropilo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

40 666a) 7-Nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (500 mg, 2,42 mol) se disolvió en 10 ml de DMF anhidro y la reacción se enfrió a 0 °C. Se cargó hidruro de sodio (140 mg, 3,6 mol) y se le permitió a la reacción agitarse a 0 °C hasta detener la evolución de hidrógeno. Se cargó yoduro de sodio (1,45 ml, 14,50 mol) y se le permitió a la reacción calentarse a temperatura ambiente durante la noche. Durante la mañana, se determinó una nueva máxima que coincidía con la masa deseada mediante LC/MS. La reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con porciones de 3 x 25 ml de cloruro de metileno. El combinado orgánico se lavó con porciones de 2 x 10 ml de agua y 10 ml de salmuera, secó sobre sulfato de magnesio y filtró y evaporó. El aceite crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre un cartucho Isco de 40 g utilizando un gradiente de 0-70% de acetato de etilo en hexanos para generar 1-Isopropilo-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (474 mg, 79 % de rendimiento) en forma de sólido. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,78 (br s, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,16 (br s, 1H), 1,98 (br s, 1H), 1,48 (br s, 2H), 1,14 (br s, 2H). LC/MS (ESI+) = 249 (M+H).

50 666b) 1-Isopropilo-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (474 mg, 1,91 mol) se cargó a 10 ml de etanol y se agregó 100 - 200 mg de 10 % de paladio sobre carbono. La suspensión se hidrogenizó a 30 psi de hidrógeno durante 2.5 horas y se continuó con NMR. La reacción se filtró a través de una almohadilla de ¼" de celita y luego se lavó la almohadilla con porciones de 4 x 10 ml de metanol. La solución obtenida se clarificó a través de un frit de 45 micras para generar 7-Amino-1-isopropilo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (346 mg, 83 % de rendimiento) en forma de aceite claro. 1H-NMR (CDCl₃) δ 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,67 (br s, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,20 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC/MS (ESI+) = 219 (M+H). 666c) En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-isopropilo-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-morfolina-4-il-fenilo)-amina para generar 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-isopropilo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (50,70 mg, 52 % de rendimiento) en forma de polvo beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,90 (m, 8H), 3,13 (m, 5H), 2,75 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,23 (m, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LC/MS (ESI+) = 537 (M+H). MP = 153-154 °C.

Ejemplo 667. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-isopropilo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo)-metanosulfonamida

5 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-isopropilo-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se combinó con N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida para generar N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-isopropilo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo)-metanosulfonamida (66,83 mg, 61 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (br s, 1H), 5,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,23 (br s, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,56 (m, 1H), 2,22 (m, 5H), 1,89 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,36 (br s, 3H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC/MS (ESI+) = 523 (M+H), MP = 141-143 °C.

Ejemplo 668. 3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

15 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se combinaron para generar 3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (53,36 mg, 47 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,94 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 451 (M+H). Mp = 215-217 °C.

Ejemplo 669. 3-[5-Cloro-2-(1-isopropilo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

25 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-isopropilo-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se combinó con 3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida para generar 3-[5-Cloro-2-(1-isopropilo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (55,01 mg, 57 % de rendimiento) en forma de polvo blanco. 1H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC/MS (ESI+) = 481 (M+H). MP = 260 °C.

30 Ejemplo 670. 3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

35 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 7-Amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se combinaron para generar 3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (53,36 mg, 43 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. 1H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,09 (br s, 2H), 2,09 (br s, 2H), 1,87 (br s, 2H), 1,13 (m, 6H). LC/MS (ESI+) = 479 (M+H). 263-263,5 °C.

Ejemplo 671. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

45 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 7-Morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida se combinaron para generar (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida en forma de sólido blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,56 (m, 6H), 2,45 (m, 4H), 2,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,31 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 509 (M+H).

Ejemplo 672. 3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

50 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se combinaron para generar 3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (19,47 mg, 19 % de rendimiento) en forma de sólido amorfo. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,06 (br s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). LC/MS (ESI+) = 465 (M+H). MP = 184,5 °C.

Ejemplo 673. 3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida

En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se combinaron para generar 3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida (29,56 mg, 38 % de rendimiento) en forma de sólido amorfo beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,99 (br s, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,90 (m, 5H), 2,81 (m, 1H), 2,74 (m, 6H). LC/MS (ESI+) = 481 (M+H). MP = 102,5 °C dec.

Ejemplo 674. 7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-isopropilo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-isopropilo-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina para generar 7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-isopropilo-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (39,63 mg, 42 % de rendimiento) en forma de aceite beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LC/MS (ESI+) = 550 (M+H).

Ejemplo 675. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

675a) Cargar 4-Bromo-1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona (644,00 mg, 2,77 mol) a cloruro de Metileno (20 mL, 300 mol) y ácido Acético (200 uL, 4 mol). Permitir que agite durante 5 minutos. Cargar 2,2, difluoroetilamina (222 mg, 2,77 mol) y se poner a reflujo durante la noche. Por la mañana, se cargó triacetoxiborohidruro de sodio (1,16 g, 5,8 mol). Permitir a la suspensión que agite durante 2.5 horas. LC a las 2.5 horas indica que la cetona inicial se ha consumido. Verter la reacción en 200 ml de agua y 100 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado y extraer con porciones de 2 x 100 ml de cloruro de metileno. El combinado orgánico se lavó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó a un aceite amarillo (1,0 g aprox.). El aceite crudo amarillo obtenido se cromatografió sobre un cartucho Isco de 40 g utilizando un gradiente de 30-70% EtOAc en hexanos como eluyente. 4-Bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2,2-difluoroetil)-amina se aisló en forma de aceite beige (821 mg, 99 % de rendimiento). 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 4H), 2,73 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 301 (M+H).

675b) 4-Bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2,2-difluoro-etil)-amina (821 mg, 2,72 mol) se cargó a 30 ml de etanol y se agregó 200 - 300 mg de 10 % de paladio sobre carbono. La suspensión se hidrogenizó a 45 psi de hidrógeno durante 16 horas y se continuó con NMR. La reacción se filtró a través de una almohadilla de ¼" de celita y luego se lavó la almohadilla con porciones de 4 x 10 ml de metanol. La solución obtenida se clarificó a través de un frit de 45 micras para generar una solución amarilla que se evaporó para producir N^{7*}-(2,2-Difluoro-etil)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (754 mg, 99 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. 1H-NMR (EDCl₃) δ 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,27 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 271 (M+H).

675c) En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2-Difluoro-etil)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida para generar N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida (382,94 mg, 60,7 % de rendimiento) en forma de espuma blanca. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (t, J = 15,0 Hz, 2H), 2,78 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,37 (m, 6H). LC/MS = 573 (M+H).

Ejemplo 676. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

676a) De una forma análoga al Experimental 675, parte a, se combinaron 4-Bromo-1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona y 2,2,2-trifluoroetilamina, para generar (4-bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina en forma de aceite beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,24 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,46 - 1,35 (m, 3H).

676b) De una forma análoga al Experimental 675, parte b, (4-bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina generó 1-metoxi-N^{7*}-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

benzociclohepteno-2,7-diamina en forma de sólido blanco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,22 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,46 - 1,35 (m, 2H).

5 676c) En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-metoxi-N⁷-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida para generar N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida (456,46, 70 % de rendimiento) en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,36 (m, 6H). LC/MS (ESI+) = 591 (M+H).

Ejemplo 677. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

15 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N⁷-(2,2-Difluoro-etil)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida para generar (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (28,05 mg, 29 % de rendimiento) en forma de sólido amorfo blanco. 1H-NMR (EDCl₃) δ 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,59 (brs, 1H), 5,37 (br s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,95 (s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,30 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 553 (M+H). MP = 127,5 - 128,5 °C.

25 Ejemplo 678. 5-Cloro-N²*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N⁴*-metil-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

30 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N⁷-(2,2-Difluoro-etil)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-metil-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-amina para generar 5-Cloro-N²*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N⁴*-metil-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina (4,71 mg, 4,4 % de rendimiento) en forma de aceite marrón, 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,57 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,73 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,32 (m, 10H). LC/MS (ESI+) = 580 (M+H).

35 Ejemplo 679. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

40 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-metoxi-N⁷-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida para generar (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (3,14 mg, 3,3 % de rendimiento) en forma de sólido amorfo blancuzco. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,24 (m, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,94 - 2,78 (m, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,22 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 551 (M+H).

45 Ejemplo 680. 5-Cloro-N²*-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N⁴*-metil-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

50 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-metoxi-N⁷-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-amina para generar 5-Cloro-N²*-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N⁴*-metil-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina (39,10, 36 % de rendimiento) en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,23 (m, 6H), 2,99 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,71 - 2,49 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,31 (m, 1H), 1,06 (s, 1H), 0,83 (s, 2H). LC/MS (ESI+) = 598 (M+H).

60 Ejemplos 681 y 682. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida y (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida.

65 Separado por HPLC quiral en 2 enantiómeros Ejemplo 681 - 1era máxima de elución. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,56 (m, 6H), 2,45 (m, 4H), 2,10

- (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,3 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 509 (M+H). Ejemplo 682 - 2nda máxima de elución. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7:00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,56 (m, 6H), 2,45 (m, 4H), 2,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,31 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 509 (M+H).
- 5
- Ejemplo 683. 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 10 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2-Difluoro-etil)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida para generar 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (33,59 mg, 32 % de rendimiento) en forma de polvo beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,30 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 581 (M+H). MP = 118 °C.
- 15
- Ejemplo 684. 2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 20 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-metoxi-N^{7*}-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida para generar 2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (36,29, 34,9 % de rendimiento) en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).
- 25
- Ejemplos 685 y 686. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida
- 30 El producto final del Ejemplo 675 se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral. Ejemplo 685 - 1era máxima de elución 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,29 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (t, J = 15,0 Hz, 2H), 2,78 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,37 (m, 6H). LC/MS = 573 (M+H). Ejemplo 686 - 2nda máxima de elución. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,17 Hz, 1 H), 5,83 (m, 1H), 5,42 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,72 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (t, J = 15,0 Hz, 2H), 2,78 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,37 (m, 6H). LC/MS = 573 (M+H).
- 35
- Ejemplos 687 y 688. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida
- 40 Ejemplo 687 - 1era elución 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 2,81 (M, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,36 (m, 6H). LC/MS (ESI+) = 591 (M+H). Ejemplo 688 - 2nda elución. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,40 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 2,81 (M, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,36 (m, 6H). LC/MS (ESI+) = 591 (M+H).
- 45
- Ejemplo 689. 5-Cloro-N^{2*}-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{4*}-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina
- 50 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, N^{7*}-(2,2-Difluoro-etil)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-amina para generar 5-Cloro-N^{2*}-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{4*}-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina (382,94 mg, 58 % de rendimiento) en forma de vidrio rojo. 1H-NMR (CDCl₃) δ 10,17 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,82 (d, J = 18,3 Hz, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,98 - 2,30 (m, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).
- 55
- Ejemplo 690. 5-Cloro-N^{2*}-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{4*}-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina
- 60 En un procedimiento análogo al Ejemplo 651, parte c, 1-metoxi-N^{7*}-(2,2,2-trifluoro-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se combinó con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-amina para generar 5-Cloro-N^{2*}-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{4*}-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina (60,59, 63 % de rendimiento) en forma de vidrio rojo. 1H-NMR (CDCl₃) δ 10,17 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,82 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H),
- 65

6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,23 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 691. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

5 691a) De una forma análoga al Experimental 675, parte a, 4-Bromo-1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona y 2-metoxietilamina se combinaron para generar (4-bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2-metoxi-etilo)-amina en forma de aceite rojo. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,33 (m, 2H).

10 691b) De una forma análoga al Experimental 675, parte b, 4-bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2-metoxi-etilo)-amina generó 1-metoxi-N*7*-(2-metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina en forma de sólido rojo. 1H-NMR (CDCl₃) δ 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,63 (m, 2H).

15 691 c) 1-Metoxi-N*7*-(2-metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina (200 mg, 0,8 mol) y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (224 mg, 0,750 mol) se disolvieron en 5 ml de 2-metoxietanol en un tubo de reacción. Se cargó 4N HCl en dioxano (0,4 ml, 1,6 mol) y se calentó la reacción a 130 °C. La reacción fue seguida de HPLC. Tras la finalización, la reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (porciones de 4 x 25 ml). El combinado orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó. La purificación se realizó mediante HPLC preparativo y las fracciones deseadas se neutralizaron y extrajeron para proporcionar (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (58,19 mg, 27 % de rendimiento) como la base libre de espuma beige. La purificación separó el compuesto en sus respectivos enantiómeros. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,61 (br s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,85 - 2,70 (m, 6H), 2,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,26 (m, 4H). LC/MS (ESI+) = 527 (M+H).

20 25 30 Ejemplo 692. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

35 Este corresponde al respectivo enantiómero del Ejemplo 691, aislado como base libre de espuma beige (45,27 mg, 23 % de rendimiento). 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,61 (br s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,85 - 2,70 (m, 6H), 2,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,26 (m, 4H). LC/MS (ESI+) = 527 (M+H).

40 Ejemplo 693. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

45 En un procedimiento análogo al Experimental 691, parte c, 1-metoxi-N*7*-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina y N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida para generar N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida (21,60, 10,1 % de rendimiento) en forma de espuma beige. La purificación volvió a separar el compuesto en sus respectivos enantiómeros. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,85 (m, 8H), 2,69 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,22 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,38 (m, 7H).

50 Ejemplo 694. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

55 Este corresponde al enantiómero respectivo del Ejemplo 693. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,85 (m, 8H), 2,69 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,22 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,38 (m, 7H).

60 Ejemplo 695. 1-(2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol

65 De una forma análoga al Experimental 691, parte c, 1-metoxi-N*7*-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina y 1-[2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidin-3-ol para generar 1-(2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol (12,27, 7 % de rendimiento) en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,36 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,80 (d, J =

8,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,38 (m, 5H), 3,28 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 4H), 2,68 - 2,45 (m, 2H), 2,13 - 1,85 (M, 4 h), 1,25 (M, 6 h). LC/MS (ESI+) = 61,7 (M+H).

5 Ejemplo 696. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

10 696a) De una forma análoga al Experimental 675, parte a, 4-Bromo-1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona y etanolamina se combinaron para generar 2-(4-bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol en forma de aceite rojo. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,84 (m, 3 H), 2,77 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

15 696b) De una forma análoga al Experimental 675, parte b, 2-(4-bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol generó 2-(2-amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ilamino)-etanol en forma de sólido rojo. 1H-NMR (CDCl₃) δ 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,56 (m, 4H), 0,88 (m, 2H). 696) De una forma análoga al Experimental 691, parte c, 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida se combinaron para generar 1S,2S,3R,4R)-3-{4-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (32,98, 16,5 % de rendimiento) en forma de espuma beige. La purificación HPLC separó el producto final en sus respectivos enantiómeros. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,85 - 2,52 (m, 5H). LC/MS (ESI+) = 513 (M+H).

25 Ejemplo 697. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

30 Este corresponde al respectivo enantiómero del Ejemplo 696 (61,28 mg, 33 % de rendimiento) en forma de espuma marrón. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,85 - 2,52 (m, 5H). LC/MS (ESI+) = 513 (M+H).

35 Ejemplo 698. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

40 De una forma análoga al Experimental 691, parte c, 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloropirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida para generar N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida (40,88, 21 % de rendimiento) en forma de espuma beige. La purificación separó la muestra en sus respectivos enantiómeros. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,52, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,50 - 1,26 (m, 5H). LC/MS = 553 (M+H).

45 Ejemplo 699. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

50 Este corresponde al respectivo enantiómero del Ejemplo 698 (67,99 mg, 34 % de rendimiento) aislado en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,52, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,91 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,50 - 1,26 (m, 5H). LC/MS = 553 (M+H).

Ejemplo 700. (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etilo)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

55 700a) De una forma análoga al Experimental 675, parte a, 4-Bromo-1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona y (2-metoxi-etilo)-metil-amina se combinaron para generar (4-bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2-metoxi-etilo)-metil-amina en forma de aceite amarillo. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,57 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 3,45 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,08 (t, 1H, J = 11,6 Hz), 2,91 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26-2,42 (m, 2H), 1,34 (m, 2H).

60 700b) De una forma análoga al Experimental 675, parte b, (4-bromo-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-(2-metoxi-etilo)-metil-amina generó 1-Metoxi-N*7*-(2-metoxietil)-N*7*-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina en forma de película marrón. 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,71 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,12 (br s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H, J = 8,33, 14,4 Hz), 2,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2.16-2.33 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

65 700c) De una forma análoga al Experimental 691, parte c, 1-Metoxi-N*7*-(2-metoxietil)-N*7*-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-

- ácido carboxílico amida se combinaron para generar 1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etilo)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (82,19, 41 % de rendimiento) en forma de espuma beige. La purificación separó el compuesto en sus respectivos enantiómeros. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,62 (br s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,07 (br s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,50 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 2,25 (m, 5H), 2,15 (m, 2H), 1,31 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 541 (M+H).
- 5
- Ejemplo 701. (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etilo)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida
- 10
- Este corresponde al respectivo enantiómero del Ejemplo 700 (76,22 mg, 38 % de rendimiento) en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,62 (br s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,07 (br s, 1H), 2,94 (br s, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,50 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 2,25 (m, 5H), 2,15 (m, 2H), 1,31 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 541 (M+H).
- 15
- Ejemplo 702. N-[(1R,2R)-2-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etilo)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida
- 20
- De una forma análoga al Experimental 691, parte c, 1-Metoxi-N^{7*}-(2-metoxietil)-N^{7*}-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida se combinaron para generar N-[(1R,2R)-2-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etilo)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida (185 mg, 42,5 % de rendimiento) en forma de espuma marrón. 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,41 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (m, 5H), 2,78 (m, 7H), 2,30 - 2,08 (m, 7H), 1,83 (br s, 2H), 1,33 (m, 7H). LC/MS (ESI+) = 581 (M+H).
- 25
- Ejemplo 703. 1-(2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol
- 30
- De una forma análoga al Experimental 691, parte c, 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol y 1-[2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidin-3-ol se combinaron para generar 1-(2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol (45,15 mg, 26 % de rendimiento) en forma de espuma blanca. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,37 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 5,02 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 603 (M+H).
- 35
- Ejemplo 704. 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol
- 40
- De una forma análoga al Experimental 691, parte c, 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina se combinaron para generar 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol (105,68 mg, 27 % de rendimiento) en forma de espuma marrón. 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,75 (2 s, 1H), 8,65 (dd, J = 8,6 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26 (br s, 5H), 2,83 (m, 3H), 2,70 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,22 (m, 7H), 1,31 (m, 2H). LC/MS (ESI+) = 587 (M+H).
- 45
- Ejemplo 705. 2-{2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino}-etanol
- 50
- De una forma análoga al Experimental 691, parte c, 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina se combinaron para generar 2-{2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino}-etanol (146,19 mg, 38 % de rendimiento) en forma de espuma beige. 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,54 (m, 2H), 3,91 (br s, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,17 (m, 5H), 2,85 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,31 (m, 3H). LC/MS (ESI+) = 569 (M+H).
- 55
- Ejemplo 711. N-[(1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo]metanosulfonamida
- 60
- El compuesto base se preparó a partir de 4-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-ilamina y N[(1S,1R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)ciclohexilo]metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo2F. El
- 65

producto se aisló en forma de sólido blanco (0,035 g, 23%). Mp 86-89°C, LCMS(m/e) 525(M); 1H-NMR(DMSO, 400 MHz) δ 9,08 (s,1H), 7,91 (s,1H), 7,55 (s,1H), 7,44-7,42 (d,1H, J=8,3), 7,19-7,17 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 6,84-6,82 (d,1H, J=7,83 Hz), 6,71-6,69 (d,1H, J=8,08 Hz), 3,91 (m,2H), 3,85-3,78 (m,1H), 3,74 (s,2H), 3,45-3,42 (t,2H, J=5,56 Hz), 3,22 (s,3H), 2,99 (m,2H), 2,93 (s,3H), 2,61-2,59 (t,2H, J=5,56 Hz), 2,10-1,98 (m,2H), 1,75-1,63 (m,2H), 1,35 (s,3H), 1,35-1,99 (m,5H), 0,90-0,80 (m,2H).

Ejemplo 712. 5-Cloro-N²-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-N⁴-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

712a) Una mezcla de N,N-dietilenodiamina (21,0 mL, 0,139 mol), 2-Fluoro-4-ácido nitrobenzoico metil éster (25,0g, 0,126 mol), carbonato de potasio (70,1 g, 0,507 mol) y DMF (700 mL) se agitó mecánicamente y calentó a 100°C durante 18 horas y se evaporó. Al residuo se añadió acetato de etilo (400 mL) y agua (150 mL), se separó, lavó, secó y evaporó para producir un sólido. Este se trituró con hexano (300 mL) produciendo 1,4-Dietil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona en forma de sólido naranja (26,1g, 74%). Mp 79-80°C; LCMS (m/e) 263(M); 1H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 7,69 (s,1H), 7,67 (s,1H), 7,64 (s,1H), 3,56-3,47 (q,2H, J=6,79 Hz), 3,45-3,40 (t,2H, J=5,55 Hz), 3,37-3,35 (t,2H, J=4,80 Hz), 3,30-3,25 (q,2H, J=7,83 Hz), 1,16-1,13 (t,6H, J=6,82 Hz).

712b) Una solución de Dietil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (0,23 g, 0,095 mol), 10% de paladio sobre carbono (2,0 g), en etanol (600 mL) y etanol (150 mL), se agregó lentamente hidrato de hidracina (150 mL) y se calentó a 75 °C durante 5 horas. Luego de la evaporación, se añadieron tolueno (50 mL) y etanol (50 mL), los cuales se destilaron dejando 8-Amino-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona en forma de sólido amarillo (22,75g, 85%). Mp 140-141°C; LCMS (m/e) 233(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,14-7,12 (d,1H, J=8,85 Hz), 6,10-6,09 (d,1H, J=6,82 Hz), 5,35 (s, 2H), 3,46-3,41 (q,2H, 7,07 Hz), 3,19-3,16 (t,2H, J=5,31 Hz), 3,09-3,03 (q, 2H, J=7,07 Hz), 1,12-1,06 (q,6H, J=7,07 Hz).

712c) A una solución de 8-Amino-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (22,0 g, 0,0944 mol) en dioxano (400 mL) se agregó solución de complejo de sulfuro de dimetil borano (2 M en THF, 118 mL, 0,236 mol) y se calentó a 75 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió con etanol (100 mL) y agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se evaporó. Se añadió hidrato de hidracina (100 mL) al residuo y se calentó a 95 °C durante 4 horas. Luego de la evaporación, se añadieron tolueno (50 mL) y etanol (50 mL), los cuales se destilaron y se evaporó la reacción. El residuo se extrajo con DCM, se evaporó, disolvió en éter, filtró y evaporó para producir 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina en forma de aceite (16,0 g, 84%). LCMS (m/e) 220(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 6,79-6,71 (d,1H, J=7,83 Hz), 6,49 (br,1H), 6,01-5,99 (d,1H, J=7,83 Hz), 4,79 (s,2H), 3,07-3,02 (q,2H, J=6,82 Hz), 2,85-2,83 (t,2H, J=8,08 Hz), 2,70-2,68 (t,2H, J=8,09 Hz), 1,13-1,10 (t,3H, J=7,07 Hz), 1,00-0,97 (t,3H, J=7,32 Hz),

712d) 5-Cloro-N²-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-N⁴-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina (0,068 g, 0,00023 mol) y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina (0,081 g, 0,00023 mol), ácido camforsulfónico (0,0187 g, 0,0008 mol) y metoxietanol (10 mL). Se calentó la mezcla a 95 °C durante 18 horas. La reacción se evaporó y el residuo se trató con 10% de solución de carbonato de sodio y DCM, se separó, lavó, secó y evaporó para producir un sólido. Este material se cromatografió sobre una placa preparativa de gel de sílice con THF/metanol (10-1) originando un producto en forma de sólido curtido (0,053g, 43%). Mp 165-166°C. LCMS (m/e) 538(M); 1H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 9,07 (s,1H), 8,05 (s,1H), 8,01 (s,1H), 7,65 (d,1H), 7,15-7,13 (d,1H, J=8,33 Hz), 7,01 (s,1H), 6,84-6,82 (d,1H, J=8,08 Hz), 6,69 (s,1H), 6,49-6,47 (d,1H, J=8,59 Hz), 3,80 (s,3H), 3,76 (t,2H, J=4,05), 3,54 (s,2H), 3,14 (t,3H), 3,01-2,99 (q,2H, J=7,07 Hz), 2,90-2,84 (m,2H), 2,78-2,69 (m,2H), 2,40-2,30 (m,2H), 1,11-1,08 (t,3H, J=6,57 Hz), 1,03-1,00 (t,3H, J=7,33).

Ejemplo 713. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ácido benzoico 2-metoxi-etiloéster

El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,020 g, 19%). LCMS (m/e) 525(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 11,50 (s,1H), 9,40 (s,1H), 9,00-8,90 (m,1H), 8,27 (s,1H), 8,06-8,04 (d,1H, J=7,84 Hz), 7,63-7,59 (t,1H, J=8,34 Hz), 7,25-7,17 (m,2H), 7,14 (s,1H), 7,03-7,01 (d,1H, J=8,08 Hz), 6,87 (s,1H), 6,64 (s,1H), 4,47-4,42 (t,2H, J= 3,28 Hz), 3,71-3,66 (t,2H, J=4,55 Hz), 3,61 (s,1H), 3,08-3,06 (q,2H, J=6,57 Hz), 2,98-2,90 (m,2H), 2,83-2,75 (m,2H), 2,47-2,38 (m,2H), 1,13-1,10 (t,3H, J=6,83 Hz), 1,05-1,02 (t,3H, J=7,07 Hz).

Ejemplo 714. (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (1R,2R,3S,4S)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,049 g, 50%). Mp 107-109°C. LCMS (m/e) 482 (M); 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 9,10 (s,1H), 7,94 (s,1H), 7,79 (s,1H), 7,71-7,69 (d,1H, J=7,32 Hz), 7,40-7,38(d,1H, J=7,37 Hz), 7,26 (s,1H), 7,13 (s,1H), 6,99-6,97 (d,1H, J=7,80 Hz), 6,87 (s,2H), 6,64 (s,1H), 6,35 (m,1H),

6,28 (m,1H), 4,20-4,10 (m,1H), 3,57 (s,2H), 3,31 (s,3H), 3,16-3,04 (q,2H, J=6,06 Hz), 2,95-2,83 (m,3H), 2,80-2,70 (m,3H), 2,42-2,33 (q,2H, J=7,58 Hz), 2,18 (s,1H), 2,15-2,08 (d,2H, J=8,34), 1,16-1,13 (t,3H J=6,57 Hz), 1,03-0,99 (t,3H, J=7,08 Hz).

5 Ejemplo 715. 5-Cloro-N²*(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-N⁴*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

10 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido rosa (0,122 g, 22%); Mp 58-62°C; LCMS (m/e) 503(M); 1H-NMR (DMSO,400MHz) δ 11,09 (s,1H), 9,26 (s,1H), 8,6-6,61 (d,1H), 8,15 (s,1H), 7,65-7,63 (d,1H, J=7,83 Hz), 7,43-7,39 (t,1H, J=7,58 Hz), 7,37 (s,1H), 7,24-7,20 (t,1H, J=7,83 Hz), 7,17 (s,1H), 7,13 (s,1H), 7,00-6,98 (d,1H, J=7,83 Hz), 6,87 (s,1H), 6,64 (s,1H), 3,77 (s,3H), 3,58 (s,2H), 3,31 (s,3H), 3,10-2,99 (q,2H, J=7,33 Hz), 2,90 (m,2H), 2,76 (m,2H), 2,40-2,33 (q, 2H, J=7,08 Hz), 2,18 (s,2H), 1,14-1,08 (t,3H, J=6,79 Hz), 1,09-1,03 (t,3H, J=7,07 Hz).

15 Ejemplo 716. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

20 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,026 g,26%); Mp 111- 1 170C; LCMS (m/e)498(M); 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 9,35 (s,1H), 9,11 (s,1H), 8,53 (d,1H), 8,16 (s,1H), 7,45-7,49 (t,2H, J=7,07 Hz), 7,38-7,40 (q,1H, J=6,57 Hz), 7,10-7,12 (d,1H, J=8,33 Hz), 6,95 (s,1H), 6,79-6,81 (d,1H, J=8,08 Hz), 3,54 (s,1H), 2,97-2,98 (q, 2H, J=6,83 Hz), 2,87 (s,2H), 2,73-2,74 (s,6H), 2,39 (m,2H), 1,07-1,11 (t,3H, J=6,82 Hz), 1,00-1,03 (t,3H, J=6,82 Hz).

25 Ejemplo 717. (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]biciclo[2.2.1]heptano-2-ácido carboxílico amida

30 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (1S,2R,3S,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,042 g, 43%); Mp 161-163°C; LCMS (m/e) 484 (M); 1H-NMR DMSO,400 MHz) δ 9,09 (s,1H), 7,92 (s,1H), 7,76-7,74 (d,1H, J= 7,58 Hz), 7,70 (s,1H), 7,55-7,48 (d,1H), 7,17 (s,1H), 7,06 (s,1H), 7,01-6,95 (d,1H), 4,18-14 (t,1H, J=7,83 Hz), 3,68-3,53 (br,2H), 3,15-3,13 (q,2H, J=7,32 Hz), 2,96-2,90 (br,2H), 2,82-2,76 (br,2H), 2,63-61 (d,1H, J= 8,09 Hz), 2,30 (s,1H), 2,19 (s,1H), 1,94-1,92 (d,1H, J = 9,85 Hz), 1,62-1,48 (m,2H), 1,35-1,21 (m,4H), 1,18-1,15 (m,6H), 1,08-0,98 (t,3H, J=6,80 Hz).

35 Ejemplo 718. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-benzamida

40 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,060 g, 53%); Mp 181-1860C; LCMS (m/e) 494 (M); 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 11,56 (s,1H), 9,30 (s,1H), 8,81-8,74 (m,2H), 8,21 (s,1H), 7,75-7,77 (d,1H, J=8,09 Hz), 7,44-7,48 (t,1H, J=7,83 Hz), 7,23-7,25 (d,1H, J=8,08 Hz), 7,14-7,16 (t,2H,J=8,09 Hz), 6,99-7,01 (d,1H, J=8,08 Hz), 3,60 (s,2H), 3,05-3,07 (q,2H, J=7,07 Hz), 2,92 (m,2H), 2,77 (m,2H), 2,39-2,41 (q,2H, J=7,33 Hz), 1,18-1,09 (m,6H), 1,06-1,00 (t,3H, J= 7,08 Hz).

45 Ejemplo 719. 5-Cloro-N⁴*(5-Cloro-2-metoxi-fenilo-N²*(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-pirimidina)-2,4-diamina

50 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,030 g, 31%). Mp 152-1540C; LCMS (m/e) 487 (M); 1H-NMR (DMSO-400 MHz) δ 9,31 (s,1H), 8,18 (s,2H), 8,12 (s,1H), 7,12-19 (m,3H), 7,00 (s,1H), 6,94-96 (d,1H, J=7,83 Hz), 3,87 (s,3H), 3,57 (s,2H), 3,03-05 (q,2H, J=6,82 Hz), 2,89-90 (m,2H), 2,67 (m,2H), 2,35-39 (q,2H, J=6,83 Hz), 1,10-13 (t,3H, J= 6,82 Hz), 1,00-03 (t,3H, J=6,82 Hz).

55 Ejemplo 720. (1S,2S,3R,4R)-3[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina--8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

60 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (1S,2R,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,034 g, 35%). Mp 117-1200C; LCMS (m/e) 482 (M); 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 9,11 (s,1H), 7,94 (s,1H), 7,72 (s,1H), 7,70 (d,1H, J=7,83 Hz), 7,39-41 (d,1H, J=8,59 Hz), 7,26 (s,1H), 7,14 (s,1H), 6,99-7,01 (d,1H, J=8,59Hz), 6,38-6,34 (m,1H), 6,30-5,97 (m,1H), 4,15 (t,1H, J=7,33 Hz), 3,59 (s,2H), 3,10-12 (q,2H, J=7,33 Hz), 2,91 (s,1H), 2,88 (s,1H), 2,77 (s,3H), 2,40 (m,2H), 2,10-12 (d,1H, J=8,59 Hz), 1,39-42 (d,1H, J=9,10 Hz), 1,13-17 (t,3H, J=6,57 Hz), 1,01-04 (t,3H, J=6,82 Hz).

65

Ejemplo 721. 5-Cloro-N*2*,N*4*-bis(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-pirimidina-2,4-diamina

721a) Dentro de un matraz de fondo redondo se agregó 2,4,5-TriCloro-pirimidina (0,34 g, 0,0018 mol), 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepina-8-ilamina (0,05 g, 0,0018 mol) y Etanol (25 mL, 0,43 mol), calentándose a 80°C durante 3 horas. La reacción se evaporó y el residuo se trató con una solución de carbonato de sodio y DCM, se extrajo con EtOAc, lavó con agua, secó y evaporó para producir un sólido. Este se cromatógrafió sobre una placa preparativa de SiO₂ con DCM / 10% de amoniaco/metanol (10-1) lo que produjo (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepina-8-il)-amina en forma de sólido curtido (0,43 g, 63%). Mp 69-730C; LCMS (m/e) 366 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,39 (s,1H), 8,36 (s,1H), 7,19 (s,1H), 7,13-7,11 (d,1H, J=8,08 Hz), 7,05-7,03 (D,1H, J=7,83 Hz), 3,62 (s,2H), 3,20-3,15 (q,3H, J=7,08 Hz), 3,02-2,95(br,2H), 2,84-2,76 (br (s,2H),2,49-2,40 (br,2H), 1,20-1,16 (t,3H, J=7,07 Hz), 1,06-1,02 (t,3H, J=7,08 Hz).

721b) El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepina-8-il)-amina de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,025 g, 16%). Mp 75-78 °C; LCMS (m/e) 549(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,12 (s,1H), 8,67 (s,1H), 8,09 (s,1H), 7,25-7,19 (m,4H), 7,04 (d,2H, J= 6,82 Hz), 6,90-6,83 (d,1H, J=7,83 Hz), 3,63 (s,2H), 3,56 (s,2H), 3,09-3,00 (q,2H, J=6,32 Hz), 2,92-2,83 (m,4H), 2,80-2,70 (m,3H), 2,47-2,31 (m,4H), 1,09-1,02 (m, 12H).

Ejemplo 722. 8-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepina-5-ona

722a) A una mezcla de 2,4,5-TriCloro-pirimidina (0,315 g, 0,00172 mol), 8-Amino-1,4-Dietil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (0,05 g, 0,0017 mol) en N,N-Dimetilformamida anhidra (10 mL, 0,1 mol), se agregó carbonato de Potasio (0,35 g, 0,0025 mol) y se calentó a 80°C durante 17 horas. La reacción se evaporó, se agregó agua y se recogió el sólido curtido. Este se cromatógrafió sobre una placa preparativa de SiO₂ con hexano / acetonitrilo (1-1) produciendo 8-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona en forma de sólido color crema (0,35 g, 54%); Mp 71-740C; LCMS (m/e) 380 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) 9,50 (s,1H), 8,42 (s,1H), 7,45-7,43 (d,1H, J=7,83 Hz), 7,35 (s,1H), 7,21-7,19 (d,1H, J=8,34 Hz), 3,54-3,48 (q,2H, J=7,08 Hz), 3,43-3,41 (t,2H, J=5,31 Hz), 3,32-3,28 (t,2H, J=4,04 Hz), 3,21-3,16 (q,2H, J=6,32 Hz), 1,16-1,11 (t,3H, J=7,07 Hz), 1,20-1,18 (t,3H, J=6,82 Hz).

722b) El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y 8-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona de manera análoga al Ejemplo 712. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,080 g, 40%). Mp 100-1060C; LCMS (m/e) 563(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,27 (s,1H), 8,90 (s,1H), 8,23 (s,1H), 7,52-49 (d,1H, J=8,59 Hz), 7,46-44 (d,1H, J=8,33 Hz), 7,31-23 (s,2H), 7,20-18 (d,1H, J=7,84 Hz), 7,01-6,96 (d,1H, J=8,34 Hz), 3,67-60 (br,1H), 3,60-55 (q,1H, J=6,82 Hz), 3,48-42 (t,1H, J=5,06 Hz), 3,38-31 (s,2H), 3,31-29 (t,1 H, J=6,57 Hz), 3,16-06 (q,1H, J=6,82 Hz), 3,10-2,96 (m,3H), 2,84-80 (br,1H), 2,56-40 (br,2H), 1,21-16 (t,3H, J=7,07 Hz), 1,18-08 (m,9H).

Ejemplo 723. 2-{{7-[5-Cloro-4-[1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-2-ilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-il-N,N-dimetil-acetamida

El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (0,068g, 0,00024 mol) y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-amina (0,090g, 0,00024 mol), 4 M HCl en dixoxano (0,19 mL, 0,0022 mol) y alcohol isopropílico (5 mL). Se calentó la mezcla a 130 °C en un microondas durante 1 hora. La reacción se evaporó y el residuo se trató con 10% de solución de carbonato de sodio. Se recogió un sólido y luego se cromatógrafió sobre placa preparativa de gel de sílice con DCM/10% de amoniaco/metanol, lo que generó un producto en forma de sólido curtido (0,064 g, 43%). Mp 85-900C; LCMS (m/e) 607 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,74 (s,1H), 8,09 (s,1H), 7,72 (s,1H), 7,61 (s,1H), 7,19-11 (d,1H, J=7,58 Hz), 7,05-04 (d,1H, J=8,34 Hz), 7,02-6,97 (s,1H), 3,79 (s,3H), 3,70-62 (br,2H), 3,32 (s,6H), 3,24 (s,2H), 3,13-11 (m,2H), 3,09-07 (s,3H), 2,94-89 (br,2H), 2,83 (s,3H), 2,78-73 (br,4H), 2,55-51 (s,2H), 1,15-13 (t,3H, J=6,57 Hz), 1,07-03 (t,3H, J=7,08 Hz).

Ejemplo 724. 2-(7-[5-Cloro-4-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 8-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona de manera análoga al Ejemplo 724. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,064 g, 45%). Mp 85-89°C; LCMS (m/e) 621(M); 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 8,87 (s,1H), 8,14 (s,1H), 7,96 (s,1H), 7,75 (s,1H), 7,68 (s,1H), 7,34-7,30 (q,2H, J=8,08 Hz), 7,16 (s,1H), 6,80 (s,1H), 3,78 (s,3H), 3,51-3,48 (q,2H, J=7,08 Hz), 3,46-3,40 (t,2H, J=5,31 Hz), 3,29-3,25 (m,4H), 3,19-3,09 (q,2H, J=7,07 Hz), 3,08-3,05 (s,3H), 2,95-2,89 (s,2H), 2,82-2,78 (s,3H), 2,78-2,73 (br,2H), 2,67 (s,2H), 2,67-2,56 (s,3H), 1,15-1,11 (t,6H, J=6,99 Hz).

Ejemplo 725. 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-N(4)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

5 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 724. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,023 g, 14%). Mp 77-820C; LCMS (m/e) 489 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10,28 (s,1H), 9,26 (s,1H), 8,49-8,47 (d,1H, J=8,34 Hz), 8,16 (s,1H), 7,92 (s,1H), 7,63-7,61 (d,1H, J=7,89 Hz), 7,42-7,40 (t,1H, J=7,83 Hz), 7,30-7,26 (t,1H, J=7,58 Hz), 7,22-7,20 (d,1H, J=8,33 Hz), 7,08 (s,1H), 6,96-6,94 (d,1H, J=7,85 Hz), 6,60 (s,1H), 3,58-3,52 (s,2H), 3,09-3,03 (q,2H, J=6,57 Hz), 2,92-2,85 (s,2H), 2,76-2,70 (s,2H), 2,40-2,33 (m,2H), 1,17-1,08 (t,3H, J=6,57 Hz), 1,05-1,01 (t,3H, J=6,82 Hz).

Ejemplo 726. 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-4-(2-metoxi-etilo)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-2-ona

15 726a) A una mezcla de 8-Amino-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,140 g, 0,000595 mol), Etano, 1-bromo-2-metoxi (0,108 g, 0,000738 mol), carbonato de Potasio (0,125 mL, 0,000904 mol) en N,N-Dimetilformamida (6 g, 0,08 mol) se calentó a 50°C durante 18 horas. La reacción se evaporó y el residuo se prolongó en agua y acetato de etilo, se separó, secó y evaporó para producir un sólido curtido. Esta materia se cromatografió sobre placa preparativa de gel de sílice con DCM/10% de amoníaco/metanol (10-1) lo que generó 8-Amino-4-etoximetil-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (0,04 g, 20%). LCMS (m/e) 294 (M).

25 726b) El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-4-etoximetil-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-2-ona y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 724. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,011 g, 15%). Mp 67-70°C; LCMS (m/e) 612(M); 1-H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,09 (s,1H), 8,07 (s,1H), 7,95 (s,1H), 7,82 (s,1H), 7,54-7,52 (d,1H, J=9,09 Hz), 7,02 (s,1H), 6,76 (s,1H), 6,61 (s,1H), 6,36-6,34 (d,1H, J=8,59 Hz), 4,87 (s,1H), 3,86 (s,3H), 3,79-3,77 (m,8H), 3,52 (s,3H), 3,47-3,42 (q,8H, J=7,58 Hz), 3,24 (d,8H, J=2,22), 3,11 (m,3H), 2,96 (s,2H), 2,92 (s,2H), 2,71-66 (m,3H), 0,90-0,86 (t,3H, J=6,82 Hz).

Ejemplo 727. 2-{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il}-N,N-dimetil-acetamida

35 727a) Una mezcla de 8-Amino-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,140 g, 0,000595 mol), 2-Cloro-N,N-dimetil-acetamida (0,094 g, 0,00077 mol), carbonato de Cesio (0,376 mL, 0,00115 mol) y yoduro de Sodio (0,052 g, 0,00035 mol) en Acetonitrilo (10 mL, 0,2 mol) se reflujoó durante 18 horas. La reacción se evaporó y el residuo se prolongó en agua/acetato de etilo, se separó, secó y evaporó para producir un sólido curtido. Esta materia se cromatografió en dos ocasiones sobre una placa preparativa de gel de sílice con DCM/10% de amoníaco/metanol (10-1), lo que generó 2-(8-Amino-1-etil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetilacetamida en forma de sólido curtido (0,05 g, 30%). LCMS(m/e) 321(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 6,77 (s,1H), 6,62 (s,1H), 4,90 (s,2H), 3,78 (s,3H), 3,43 (s,2H), 3,27 (s,2H), 3,01 (s,3H), 2,92 (s,2H), 2,82 (s,3H), 1,05-1,02 (t,3H, J=7,33 Hz).

45 727b) El compuesto base se preparó a partir de 2-(8-Amino-1-etil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 724. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,017 g, 18%). Mp 98-101°C; LCMS (m/e) 639(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,10(s,1H), 8,08 (s,1H), 7,97 (s,1H), 7,82 (s,1H), 7,54-7,52 (d,1H, J=8,84 Hz), 6,99 (s,1H), 6,61 (d,1H), 6,37-6,34 (d,1H, J=10,61 Hz), 3,86 (s,3H), 3,80-3,74 (m,8H), 3,53 (s,3H), 3,12-3,1 (t,4H, J=4,8 Hz), 3,02 (s,3H), 2,97 (s,2H), 2,83 (s,4H), 1,19-1,18 (d,1H, J=6,32 Hz), 0,90-0,86 (t,3H, J=7,33 Hz).

Ejemplo 728. 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

55 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 724. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,024 g, 12%). Mp 90-94°C; LCMS (m/e) 529(M); 1H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 9,47 (s,1H), 9,43 (s,1H), 8,59 (m,1H), 8,29 (s,1H), 7,86-7,84 (d,1H, J=7,83 Hz), 7,72 (t,1H, J=8,08 Hz), 7,40-7,36 (t,1H, J=7,83 Hz), 7,15 (s,1H), 7,01-6,95 (d,1H, J=8,33 Hz), 3,61-3,52 (m,2H), 3,47-3,45 (q, 2H, J=6,32 Hz), 2,96-2,90 (m,5H), 2,80-2,70 (m,2H), 1,23-1,17 (d,6H, J=6,82 Hz), 1,08-0,98 (t,6H, J=6,82 Hz).

Ejemplo 729. 8-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-2-ona

65 729a) A una solución de hidruro de Sodio (0,135 g, 0,00338 mol) y N,N-Dimetilformamida anhidro (40 mL, 0,5 mol), se agregó 7-Metoxi-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-ácido carboxílico bencil éster (1,00 g, 0,00269 mol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó Yodoetano (0,286 mL, 0,00358 mol) y

5 agitó durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se prolongó en agua y acetato de etilo, se separó, lavó, secó y evaporó para producir una goma. La trituración con hexano produjo 1-Etil-7-metoxi-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-ácido carboxílico bencil éster en forma de sólido rojo (1,01 g, 94%). Mp 55-56 °C. LCMS (m/e) 400(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,02 (s,1H), 7,58 (s,1H), 7,50-7,30, (br,5H), 5,15 (s,2H), 4,56-4,48 (br,2H), 3,94 (s,3H), 3,91-3,84 (m,4H), 1,05-1,01 (t,3H, J=7,07 Hz).

10 729b) Una mezcla de 1-Etil-7-metoxi-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepinae-4-ácido carboxílico bencil éster (0,95 g, 0,0024 mol) y 10 % Pd/C (10:90, Paladio:negro de humo, 0,095 g) en Etanol (100 mL, 2 mol;) se hidrogenizó sobre un agitador Paar durante 1 día. El catalizador se filtró y el filtrato se evaporó para producir 8-Amino-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (0,55 g, 98%). Mp 69-73°C; LCMS (m/e) 236(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 6,75 (s,1H), 6,61 (s,1H), 4,83 (s,2H), 3,76 (s,3H), 3,74-68 (q,2H, J=7,33 Hz), 3,58 (s,2H), 2,97 (s,2H), 1,05-02 (t,3H, J=7,32 Hz).

15 729c) El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,095g, 0,0004 mol) y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-amina (0,127g, 0,000367 mol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,17 g, 0,00089 mol) y alcohol isopropílico (4 mL). La mezcla se calentó en un microondas a 130°C durante 30 minutos. La reacción se evaporó y el residuo se trató con 10% de solución de carbonato de sodio y DCM, se separó, lavó, secó y evaporó para producir un sólido. Esta materia se cromatografió sobre una placa preparativa de gel de sílice con DCM/10% de amoníaco/metanol (10-1), lo que generó un producto en forma de sólido curtido (0,041 g, 19%). Mp 179-184°C; LCMS (m/e) 545 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,43 (s,1H), 8,40-8,36 (d,1H), 8,33 (s,1H), 8,30 (s,1H), 7,83 (s,1H), 7,82 (s,1H), 7,55-7,48 (t,1H, J=7,32 Hz), 7,32-7,29 (t,1H, J=7,83 Hz), 7,04 (s,1H), 3,83 (s,3H), 3,70 (s,2H), 3,55-3,40 (m,3H), 3,03 (s,2H), 1,23-1,14 (d,6H, J=6,82 Hz), 0,90-0,86 (t,3H, J=7,08 Hz).

25 Ejemplo 730. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

30 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina (0,105g, 0,000407 mol), 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (0,140g, 0,000403 mol), 10-ácido camforsulfónico (0,237g, 0,0010 mol) y alcohol isopropílico (4 mL). La mezcla se calentó en un microondas a 100°C durante 20 minutos. Tras la evaporación del solvente, el residuo se trató con 10% de solución de carbonato de sodio/DCM, se separó, lavó, secó y evaporó para producir un sólido. Esta materia se cromatografió sobre una placa preparativa de gel de sílice con DCM/10% de amoníaco/metanol (10-1), lo que generó un producto en forma de sólido curtido (0,089 g, 39%). Mp 88-91 °C. LCMS (m/e) 530(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,41 (s,1H), 9,31 (s,1H), 8,68-8,56 (m, 1H), 7,82-7,80 (d,1H, J=7,80 Hz), 7,70-7,66 (t,1H, J=8,84 Hz), 7,37-7,33 (t,1H, J= 7,58 Hz), 7,14 (s, 2H), 7,00-6,98 (d,1H, J=8,60 Hz), 3,59-3,42 (br, 2H), 3,06-2,89 (m, 5H), 2,76-2,68 (m,2H), 2,65 (s,4H), 2,47-2,38 (m, 4H), 1,09-1,03 (m, 6H).

40 Ejemplo 731. {2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo

45 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y [2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetónitrilo de manera análoga al Ejemplo 730. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,044 g, 31%). Mp 80-83°C; LCMS (m/e) 478 (M+1); 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 9,17 (s,1H), 8,23 (s,1H), 8,14 (s,1H), 7,99-7,97 (d,1H, J=8,36 Hz), 7,28-7,22 (m,2H), 7,16-7,07 (q,2H, J=8,31 Hz), 7,05 (s,1H), 6,95-6,87 (d,1H, J=7,56 Hz), 5,21 (s,2H), 3,76-3,57 (br,1H), 3,09-2,97 (q,2H, J=7,08 Hz), 2,93-2,85 (m,2H), 2,83-2,70 (m,2H), 2,48-2,35 (br,2H), 1,15-1,08 (t,3H, J=7,08 Hz), 1,07-0,99 (t,3H, J=6,82 Hz).

50 Ejemplo 732. 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-N(4)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

55 El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 730. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,043 g, 39%). Mp 82-87 °C. LCMS (m/e) 519 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,83 (s,1H), 9,17 (s,1H), 8,29 (s,1H), 8,16-8,13 (d,1H, J=8,59 Hz), 8,09 (s,1H), 7,85 (s,1H), 7,20 (s,1H), 7,20-7,15 (br,1H), 7,10-7,05 (br,1H), 7,00-6,95 (q,1H, J=7,08 Hz), 6,95-6,90 (br,1H), 6,55 (s,1H), 3,85 (s,3H), 3,70-3,50 (br,1H), 3,17-3,16 (d,1H, J=5,30 Hz), 3,05-2,70 (m,6H), 1,15-1,00 (m,6H).

60 Ejemplo 733. 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il)-N(4)-[8-(2-metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina

65 733a) A una mezcla de 8-(2-Metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamina (0,130 g, 0,000545 mol), 2,4,5-TriCloro-pirimidina (0,10 g, 0,00054 mol), carbonato de Potasio (0,11 mL, 0,00080 mol) en N,N-Dimetilformamida (5 mL, 0,07 mol) se calentó a 80°C durante 4 horas. La reacción se evaporó y el residuo se prolongó en DCM y agua, se separó, secó y evaporó para producir un aceite (0,17 g). El producto bruto se disolvió en éter, se filtró y el filtrato se evaporó para generar un producto en forma de sólido pegajoso (0,14 g, 67%). LCMS

(m/e) 385 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,54 (s,1H), 8,39 (s,1H), 7,56 (s,1H), 7,52-7,47 (d,1H, J=6,57 Hz), 7,45-7,40 (d,1H, J=8,33 Hz), 4,03 (s,2H), 3,37-3,32 (t,2H, J=5,81 Hz), 3,23 (s,6H), 2,89 (s, 1 H), 2,75-2,73 (s,3H).

5 733b) El compuesto base se preparó a partir de 1,4-Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[8-(2-metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-il]-amina de manera análoga al Ejemplo 730. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,040 g, 42%). Mp 62-66°C. LCMS (m/e) 568 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,17 (s,1H), 8,80 (s,1H), 8,13 (s,1H), 7,62-57 (m,2H), 7,41-39 (d,1H, J=8,85 Hz), 7,13-08 (m,2H), 6,95-89 (d,1H, J=8,34 Hz), 3,99 (s,2H), 3,65-55 (s,2H), 3,48-3,40 (q,1H, J=5,79 Hz), 3,38-32 (t,2H, J=5,56 Hz), 3,28-20 (m,2H), 2,95-85 (m,6H), 2,82-62 (m,6H), 2,49-43 (t,2H, J=5,81 Hz), 2,43-35 (m,2H), 1,10-0,98 (m,6H).

Ejemplo 734,2-([5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-2-fluoro-bencil)-etil-amino)-etanol

15 El compuesto base se preparó a partir de Dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-8-ilamina y 2-([5-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-2-fluoro-bencil]-etil-amino)-etanol de manera análoga al Ejemplo 730. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,048 g, 39%). Mp 56-59°C. LCMS(m/e) 542 (M). 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,11 (s,1H), 8,85 (s,1H), 8,11 (s,1H), 7,64-7,53 (t,2H), 7,11-7,05 (t,3H), 6,90-6,88 (d,1H, J=7,80 Hz), 4,32 (br,1H), 3,58 (s,4H), 3,48-3,40 (t,2H, J=6,31 Hz), 3,10-00 (q,1H, J=7,33 Hz), 2,98-2,85 (m,4H), 2,85-2,70 (m,2H), 2,48-2,35 (m,4H), 1,10-0,97 (m,6H), 0,97-0,90 (t,3H, J=7,07 Hz).

Ejemplo 735. 2-(7-[5-Cloro-4-(3-([etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil)-4-fluoro-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

25 El compuesto base se preparó a partir de 2-([5-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-2-fluoro-bencil]-etil-amino)-etanol y 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida de manera análoga al Ejemplo 730 (0,047g, 43%). Mp 71-75 °C. LCMS (m/e) 600 (M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,90 (s,1H), 8,09 (s,1H), 7,63 (s,1H), 7,59 (s,1H), 7,58-7,48 (m,3H), 7,10-7,02 (t,1H, J=9,09 Hz), 6,78 (s,1H), 4,35-4,25 (t,1H), 3,77 (s,3H), 3,59 (s,2H), 3,46-3,45 (q,2H, J=6,06 Hz), 3,35-3,20 (br,2H), 3,05 (s,4H), 2,82 (s,4H), 2,73 (br,2H), 2,65-2,52 (m,4H), 0,98-0,94 (t,3H, J=7,08 Hz).

Ejemplo 736. N,N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo)-metanosulfonamida

35 736a) Un licuado de 7-Metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (12,40 g, 0,06451 mol) en Acetonitrilo (300 mL, 6 mol;) se enfrió a 0 °C y se trató con anhídridoTrifluoroacético (31,40 mL, 0,2223 mol). Después de 1 hora, se agregó nitrato de Potasio (13,70 g, 0,1355 mol) en 10 minutos y se agitó a 0°C durante 2 horas, dejándose a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución de 10% de bicarbonato de sodio (100 mL) (pH 8,5-9) a la mezcla, precipitando el isómero 6-nitro, 7-Metoxi-6-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona, el cual se recolectó y lavó. Mp 239-240°C; LCMS (m/e) 334 (M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10,51 (s,0,5H), 10,43 (s,0,5H), 7,38-32 (q,2H, J=8,8/4 Hz), 4,72 (s,0,5H), 4,65 (s,1H), 4,41 (s,1H), 4,32 (s,0,5H), 3,88-86 (s,3H).

45 736b) La solución acuosa se diluyó con agua a 1400 mL y extrajo con 200 mL de éter y 100 mL de THF (3X). Este extracto se lavó con salmuera, secó (MgSO₄) y evaporó para producir un sólido (7,5 g). Este se cromatografió sobre SiO₂ (340 g) con (2-1) acetato de etilo-THF para producir el isómero 8-nitro, 7-Metoxi-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido (5,55 g, 25%) Mp 204-205°C; LCMS(m/e)334(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 10,43 (s, 0,5H), 10,33 (s, 0,5H), 7,69-67 (d,1H, J=9,34 Hz), 7,51 (s, 0,5H), 4,95 (s, 0,5H), 4,83 (s,1H), 4,43-40 (d,2H, J=9,86 Hz), 3,91-90 (d,3H, J=5,31 Hz).

50 736c) Una mezcla de 7-Metoxi-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,640 g, 0,00192 mol), fluoruro de cesio (0,580 g, 0,00382 mol), carbonato de Cesio (0,860 mL, 0,0116 mol) y yoduro de Sodio (0,0014 g, 0,0000093 mol) en Acetonitrilo (15,0 mL, 0,287 mol) se calentó a 45 °C durante 8 horas. La reacción se evaporó y el residuo se prolongó en DCM/agua, se separó, lavó, secó y evaporó para producir 1-Etil-7-metoxi-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-ona en forma de sólido (0,59 g, 85%). Mp 128-129°C; LCMS(m/e)362(M+1); 1H-NMR (DSMO, 400 MHz) δ 8,07 (d,1H), 7,95 (s,0,5H), 7,67 (s,1H), 7,53 (s,0,5H), 4,69 (s,1H), 4,06 (s,0,5H), 4,00 (s,1H), 3,95 (s,1H), 3,91-89 (q,2H), 1,08-04 (t,3H).

55 736d) Una mezcla de 1-Etil-7-metoxi-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,59 g, 0,0016 mol) y 10% de amoníaco/ metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se evaporó para producir 1-Etil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (0,43 g, 97%). Mp 132-134°C; LCMS (m/e) 266 (M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 Mz) δ 8,76 (br, 0,5H), 8,48 (br, 0,5H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,94-80 (q,2H, J=6,82 Hz), 3,78 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 1,04-00 (t,3H, J=7,07 Hz).

65 736c) Una mezcla de 1-Etil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,42 g, 0,0016 mol), bromuro de Etilo (0,244 g, 0,00329 mol), yoduro de Sodio (0,0033 mL, 0,000022 mol) y N,N-Diisopropiloetilamina

(1,14 mL, 0,00654 mol) en N,N-Dimetilformamida (4 mL, 0,05 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción se evaporó y el residuo se prolongó en DCM/agua, se separó, lavó, secó y evaporó para generar un producto de 1,4-Dietil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de aceite rojo. (0,44 g, 95%). LCMS (m/e) 294 (M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,95 (s,1H), 7,45 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87-81 (q,2H, J=6,82 Hz), 3,61 (s,2H), 2,98 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,59-52 (q,2H, J=7,07 Hz), 1,08-1,00 (quin, 6H, J=7,07 Hz).

736f) 1,4-Dietil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,50 g, 0,0017 mol) se hidrogenizó en una solución de Etanol (40 mL, 0,7 mol), Acetato de Etilo (40 mL, 0,4) y 10 % Pd/C (10:90, Paladio:negro de humo, 0,05 g) durante 12 horas. La reacción se filtró y el filtrato se evaporó para generar un aceite. Esta se cromatografió sobre Alúmina (12 g) y eluyó con DCM/EtOH (20-1) para producir 8-Amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de aceite (0,33 g, 74%). LCMS(m/e)264(M+1); 1H-NMR(DMSO, 400 MHz) δ 6,76 (s,1H), 6,61 (s,1H), 5,75 (s,1H), 4,86 (s,2H), 3,77 (s,3H), 3,72-70 (q,2H, J=6,06 Hz), 3,38 (s,2H), 2,89 (s,2H), 1,05-01 (t,3H, J=7,07 Hz).

736g) El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 730 (0,039 g, 36%). Mp 137-140 °C; LCMS (m/e) 566(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,30 (s,1H), 7,98 (s,1H), 7,75 (s,1H), 7,20 (d,1H, J=8,84 Hz), 7,05 (s,1H), 6,87 (d,1H, J=7,83 Hz), 5,75 (s,1H), 3,90 (s,3H), 3,88-3,78 (m,2H), 3,58-3,45 (q,2H, J=5,30 Hz), 2,98-2,94 (m,2H), 2,95-2,89 (s,3H), 2,59-2,52 (m,2H), 2,03-1,90 (m,2H), 1,68-1,58 (m,2H), 1,40-1,20 (m,4H), 1,07-1,00 (quin,6H).

Ejemplo 737. 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona

El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 730 (0,044 g 36%). Mp 97-100°C. LCMS (m/e) 563(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,85 (s,1H), 8,24 (s,1H), 8,12 (s,1H), 7,97-7,95 (d,1H, J=8,84 Hz), 7,90 (s,2H), 7,82 (s,1H), 7,16 (s,1H), 7,04 (s,1H), 6,83-6,81 (d,1H, J=8,59 Hz), 6,53 (s,1H), 3,85 (s,3H), 3,81 (s,3H), 3,60-3,50 (m,1H), 3,49 (s,2H), 2,95 (s,2H), 1,10-1,00 (t,3H, J=7,32 Hz), 0,93-0,83 (t,3H, J=6,82 Hz).

Ejemplo 738. 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,Ndimetil-bencenosulfonamida

El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 730 (0,042 g, 34%). Mp 195-197°C; LCMS (m/e) 574(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,27 (s,1H), 8,30 (s,2H), 7,86 (s,1H), 7,80-7,78 (d,1H, J=7,83 Hz), 7,50-7,43 (t,1H, J=9,18 Hz), 7,30-7,26 (t,1H, J=7,58 Hz), 7,07 (s,1H), 3,84 (s,1H), 3,51 (s,3H), 2,96 (s,2H), 2,65 (s,1H), 2,59-2,53 (q,2H, J=7,08 Hz), 1,08-1,05 (t,3H, J=7,33 Hz), 0,90-0,86 (t,3H, J=6,83 Hz).

Ejemplo 739. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bencilco(2.2.1)hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y (1S,2R,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencilco[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 730 (0,037 g 20%). Mp 142-144°C; LCMS (m/e) 526(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,27 (s,1H), 8,00 (s,1H), 7,88-7,86 (d,1H, J=7,83 Hz), 7,79 (s,1H), 7,75 (s,1H), 7,26 (s,1H), 7,06 (s,1H), 6,29 (m,1H), 6,07 (m,1H), 4,12-4,08 (t,1H, J=8,09 Hz), 3,90 (s,3H), 3,89-3,78 (m,1H), 3,77-3,61 (m,1H), 3,56-3,47 (q,2H, J=12,63 Hz), 2,95 (s,2H), 2,86 (s,1H), 2,72 (s,1H), 2,10-2,08 (d,1H, J=8,10 Hz), 1,39-1,37 (d,1H, J=8,33 Hz), 1,07-0,99 (m,6H).

Ejemplo 740. 2-([5-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-2-fluoro-bencil}-etilamino)-etanol

El compuesto base se preparó a partir de 2-([5-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-2-fluoro-bencil]-etil-amino) -etanol y 1-Metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina de manera análoga al Ejemplo 730 (0,042 g, 34%). Mp 81-83°C; LCMS (m/e) 599(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,88 (s,1H), 8,10 (s,1H), 7,87 (s,1H), 7,61-7,60(d,1H, J=5,56 Hz), 7,57-7,55 (d,2H, J=8,33 Hz), 7,08-7,03 (t,1H, J=9,09 Hz), 6,76-6,73 (d,1H, J=8,59 Hz), 4,28 (t,1H, J=5,00 Hz), 3,59-3,58 (d,6H, J=4,55 Hz), 3,55-3,41 (s,2H), 3,46-3,41 (q,2H, J=6,82 Hz), 3,19-3,13 (m,1H), 2,76-2,67 (m,1H), 2,61-2,55 (t,2H, J=11,37 Hz), 2,46 (s,6H), 2,36-2,29 (t,1H, J=12,12 Hz), 2,08-1,97 (m,2H), 1,31-1,23 (m,2H), 0,97-0,93 (t,3H, J=7,07 Hz).

Ejemplo 741. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)bencilco[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

- 741a) Una mezcla de 7-Metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,50 g, 0,0020 mol), bromuro de Etilo (0,297 g, 0,00401 mol), yoduro de Sodio (0,0029 mL, 0,000019 mol) y N,N-Diisopropiloetilamina (0,87 mL, 0,0050 mol) en N,N-Dimetilformamida (4 mL, 0,05 mol) reaccionó de manera análoga al Ejemplo 743-C para producir 4-Etil-7-metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (0,40 g, 72%). Mp129-131°C. LCMS(m/e)280(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,92 (s,1H), 7,45 (s,1H), 3,94 (s,3H), 3,76 (s,2H), 3,26 (s,3H), 3,02 (s,2H), 2,60-56 (q,2H, J=7,32 Hz), 1,08-05 (t,3H, J=7,33 Hz).
- 741b) 4-Etil-7-metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,38 g, 0,0014 mol) se hidrogenizó en Etanol (40 mL, 0,7 mol), Acetato de Etilo (40 mL, 0,4 mol) y 10 % Pd/C (10:90, Paladio:negro de humo, 0,076 g) de manera análoga al Ejemplo6-E para producir 8-Amino-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (0,33 g, 97%). Mp130-135°C; LCMS(m/e)250(M); El producto se obtuvo en forma de sólido curtido. mp 130-135°C. 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) 6,76 (s,1H), 6,57 (s,1H), 4,87 (s,1H), 3,77 (s,3H), 3,43 (s,2H), 3,16 (s,3H), 2,93 (s,2H), 1,05-03 (t,3H, J=7,32 Hz).
- 741) El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 730 (0,055 g 31%). Mp 154-156°C. LCMS (m/e) 512(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,25 (s,1H), 8,00 (s,1H), 7,83 (d,1H, J=8,34 Hz), 7,78 (s,1H), 7,75 (s,1H), 7,25 (s,1H), 7,05 (s,1H), 6,30 (m,1H), 6,07 (m,1H), 5,75 (s,1H), 4,16-4,12 (t,1H, J=8,34 Hz), 3,89 (s,3H), 3,55-3,46 (q,2H, J=12,13 Hz), 3,19 (s,3H), 3,00 (s,2H), 2,86 (s,1H), 2,72 (s,1H), 2,11-2,09 (d,1H, J=8,34 Hz), 1,40-1,38 (d,1H, J=9,09 Hz), 1,08-1,04 (t,3H, J=7,07 Hz).
- Ejemplo 742. 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona
- El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 730 (0,071 g, 48%). Mp 105-107°C; LCMS (m/e) 549(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,85 (s,1H), 8,25 (s,1H), 8,11 (s,1H), 7,97-7,94 (d,1H, J=9,10 Hz), 7,92 (s,1H), 7,85 (s,1H), 7,82 (s,1H), 7,16 (m,1H), 7,03 (s,1H), 6,83-6,80 (d,1H, J=9,34 Hz), 6,53 (s,1H), 3,84 (s,3H), 3,81 (s,3H), 3,48 (s,2H), 3,00 (s,4H), 2,57-2,50 (q,2H, J=6,82 Hz), 1,08-1,04 (t,3H, J=8,03 Hz).
- Ejemplo 743 y 744. (1S,2S3,R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida y (1S,2S,3R,4R)-3[5-Cloro-2-(4-cianometil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo(2.2.1)hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida
- 743a) Una mezcla de 7-Metoxi-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (3,00 g, 0,00900 mol), fluoruro de Cesio (3,40 g, 0,022 mol), Acetonitrilo (100 mL, 2 mol) y yoduro de Metilo (1,68 mL, 0,026 mol) reaccionaron de manera análoga al Ejemplo 736-C para producir 7-Metoxi-1-metil-6-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (2,86 g, 91%). Mp 71-74°C; LCMS(m/e)348(M+1); 1H-NMR(DMSO, 400 MHz) δ 8,06 (s,0,5 H), 8,05 (s,1H), 7,75 (s,1H), 7,65 (s,0,5H), 4,77 (s,1H), 4,73 (s,2H), 4,09 (s,1H), 4,03 (s,2H), 3,96-95 (s,3H).
- 743b) Una mezcla de 7-Metoxi-1-metil-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (2,86 g, 0,00824 mol) y 7,0 M de Amoníaco en Metanol (30 mL) reaccionaron de manera análoga al Ejemplo 736-D para producir un aceite 7-Metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (1,61 g, 77%). Mp145-149°C; LCMS(m/e)252(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,91 (s,1H), 7,41 (s,1H), 3,94 (s,2H), 3,79 (s,1H), 3,31 (s,3H), 3,25 (s,2H).
- 743c) Una mezcla de 7-Metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,50 g, 0,0020 mol), yoduro de Sodio (0,0148 g, 0,0000987 mol), Bromoacetoneitrilo (0,276 mL, 0,00396 mol) y N,N-Diisopropiloetilamina (1,04 mL, 0,00597 mol) en N,N-Dimetilformamida (6 mL, 0,08 mol) reaccionó de manera análoga al Ejemplo 736-E para producir 4-Etil-7-metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (0,51 g, 88%). Mp129-131°C; LCMS(m/e)291 (M+1); 1H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 7,96 (s,1H), 7,51 (s,1H), 3,93-92 (s,3H), 3,86 (s,2H), 3,82 (s,2H), 3,27 (s,3H), 3,16 (s,2H).
- 743d) A una mezcla de (7-Metoxi-1-metil-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-acetoneitrilo (0,47 g, 0,0016 mol) e hidrato de Hidracina (2,00 mL, 0,0411 mol) en Etanol (10 mL, 0,2 mol), se añadió 10 % Pd/C (10:90, Paladio:negro de humo, 0,047 g) y reaccionó de manera análoga al Ejemplo 712. La reacción se filtró y evaporó. Este producto se cromatografió sobre SiO₂ (13 g) con (20-1) DCM / MeOH lo que produjo (8-Amino-7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-acetoneitrilo en forma de sólido curtido (0,067g, 16%). Mp 128-132°C; LCMS(m/e)261(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 6,80 (s,1H), 6,59 (s,1H), 4,95 (s,2H), 3,77 (s,3H), 3,77-3,75 (d,2H, J=9,35 Hz), 3,62 (s,2H), 3,18 (s,3H), 3,06 (s,2H).
- 743e) El compuesto base se preparó a partir de (8-Amino-7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-acetoneitrilo y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 730. Dos productos B se aislaron en forma de sólidos curtidos. Primer producto, Ejemplo 743 (0,005g, 5%);Mp 179-181°C; LCMS (m/e) 484(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400

MHz) δ 8,24 (s, 1H), 7,99 (s,1H), 7,83-7,78 (m,2H), 7,74 (s,1H), 7,26 (s,1H), 7,03 (s,1H), 6,48 (m,1H), 6,19-6,07 (m,1H), 5,75 (s,1H), 4,16-4,12 (t,1H, J=7,32 Hz), 3,89 (s,3H), 3,70 (s,2H), 3,18 (s,3H), 3,08 (s,2H), 2,86 (s,1H), 2,79-2,51 (m,2H), 2,09 (s,1H), 1,46-1,34 (d,1H, J=8,08), 1,23 (s,1H).

5 Ejemplo 744 (0.008g,7%); Mp 212-214°C; LCMS (m/e) 523(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,29 (s,1H), 8,01 (s,1H), 7,84-7,822 (d,1H, J=7,58 Hz), 7,78 (s,2H), 7,25 (s,1H), 7,10 (s,1H), 6,31 (m,1H), 6,08 (m,1H), 5,75 (s,1H), 4,17-4,13 (t,1H, J=7,32 Hz), 3,90 (s,3H), 3,81 (s,2H), 3,70 (s,2H), 3,14 (s,3H), 3,10 (s,2H), 2,87 (s,1H), 2,72 (s,1H), 2,11-2,09 (d,1H, J=9,60 Hz), 1,40-1,38 (d,1H, J=8,08 Hz), 1,23 (s,1H).

10 Ejemplo 745. N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo]-metanosulfonamida

15 El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 730 (0,062g, 46%) Mp 214-216°C; LCMS (m/e) 552(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,23 (s,1H), 7,97 (s,1H), 7,74 (s,1H), 7,22-7,20 (d,1H, J=8,84 Hz), 7,04 (s,1H), 6,88-6,86 (d,1H, J=8,34 Hz), 3,89 (s,3H), 3,88-3,79 (m,1H), 3,50 (s,2H), 3,28 (s,3H), 2,99 (s,2H), 2,89 (s,3H), 2,58-2,53 (q,2H, J=6,82 Hz), 2,05-1,90 (m,2H), 1,68-1,58 (m,2H), 1,40-1,17 (m,3H), 1,08-1,04 (t,3H, J=7,33 Hz).

20 Ejemplo 746. N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilometil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo]-metanosulfonamida

25 746a) Una mezcla de 7-Metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,50 g, 0,0020 mol), [B] bromuro de Ciclopropilmetilo (0,55 g, 0,0057 mol), yoduro de Sodio (0,003 mL, 0,00002 mol) y N,N-Diisopropiloetilamina (0,87 mL, 0,0050 mol) en N,N-Dimetilformamida (4 mL, 0,05 mol) reaccionó de manera análoga al Ejemplo 743-C para producir 4-Ciclopropilometil-7-metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de aceite rojo. (0,56g, 92%). LCMS(m/e)306(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,92 (s,1H), 7,44 (s,1H), 3,95 (s,3H), 3,66 (s,2H), 3,26 (s,2H), 3,13 (s,2H), 2,89 (s,1H), 2,73 s,1H), 2,44-2,42 (d,2H, J=6,57 Hz), 1,30-1,20 (br,1H), 0,95-0,87 (br,2H), 0,50 (d,2H, J=7,83 Hz), 0,18-0,16 (d,2H, J=4,80 Hz).

30 746b) 4-Ciclopropilometil-7-metoxi-1-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,5 g, 0,002 mol) se hidrogenizó en Etanol (40 mL, 0,7 mol), Acetato de Etilo (40 mL, 0,4 mol) y 10 % Pd/C (10:90, Paladio:negro de humo, 0,082 g) de manera análoga al EjemploN26-F para producir 8-Amino-4-ciclopropilometil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de aceite (0,43 g, 90%). LCMS(m/e)276(M+1); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 6,76 (s,1H), 6,57 (s,1H), 4,88 (s,2H), 3,77 (s,3H), 3,44 (s,2H), 3,05 (s,3H), 2,89 (s,2H), 2,38-2,37 (d,2H, J=15,41 Hz), 1,26-1,24 (m,1H), 0,85-0,75 (m,2H), 0,49-0,47 (d,2H, J=7,83 Hz), 0,16-0,15 (d,2H, J=4,80 Hz).

35 746c) El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-4-ciclopropilometil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 730 (0,062g, 46%). Mp131-132°C; LCMS(m/e) 578(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,23 (s,1H), 7,98 (s,1H), 7,75 (s,1H), 7,22-7,20 (d,1H, J=8,59 Hz), 7,03 (s,2H), 6,88-6,86 (d,1H, J=7,83 Hz), 3,89 (s,3H), 3,88-3,80 (m,1H), 3,55 (d,2H, J=3,03 Hz), 3,27 (s,3H), 3,10-3,09 (d,2H, J=3,82 Hz), 2,89 (s,3H), 2,41-2,40 (d,2H, J=6,82 Hz), 2,05-1,92 (m,2H), 1,68-1,55 (m,2H), 1,40-1,17 (m,4H), 1,13-1,97 (m,1H), 0,90-0,79 (m,1H), 0,50-0,48 (d,2H, J=7,83 Hz), 0,17-0,16 (d,2H, J=4,55 Hz).

Ejemplo 747. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[4-ciclopropilometil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo(2.2.1)hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

40 El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-4-ciclopropilometil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 730 (0,058g, 42%). Mp 149-151°C; LCMS (m/e) 538(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,25(s,1H),8,00(s,1H),7,83(d,1H, J=7,58 Hz),7,78(s, 1H),7,75(s, 1H),7,25(s, 1H),7,05(s, H),6,30(t,1H),6,07(t, 1H),5,75(s, 1H),4,16-4,12(t, 1H, J=8,08 Hz),3,90(s,3H), 3,60-3,50(q,2H, J=11,87 Hz), 3,19(s,3H),3,11 (s,2H), 2,86(s,1H),2,72(s,1H),2,41-2,40(d,2H, J=6,57 Hz),2,H-2,09(d,1H, J=8,84 Hz),1,40-1,35(d,1H, J=8,84 Hz), 0,92-0,80(m,1H),0,50-0,48(d,2H, J=7,83 Hz), 0,20-0,12(m,2H).

45 Ejemplo 748. 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-ciclopropilometil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona

50 El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-4-ciclopropilometil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 730 (0,064g, 44%). Mp94-96°C; LCMS (m/e) 575(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,84(s,1H), 8,24(s,1H), 8,11(s,1H), 7,96-94(d,1H, J=8,84 Hz), 7,92(s,1H),7,85(s,1H), 7,82(s,1H), 7,16-7,15(d,1H, J=1,77 Hz), 7,03(s,1H),6,83-6,80(m,1H),6,53(s,1H),3,84(s,3H), 3,81(s,3H),3,53(s,2H), 3,09(s,2H), 2,99(s,3H),2,41-2,40(d,2H, J=6,57 Hz), 0,90-0,82(m,1H), 0,51-0,49(d,2H, J=8,08 Hz), 0,17-0,16(d,2H, J=4,80 Hz).

Ejemplo 749. 8-(5-Cloro-4-{3-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-4-metoxi-feniloamino}-pirimidina-2-ilamino)-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona

5 749a) Una mezcla de benzaldehído (1,0 g, 0,0059 mol), aminoetanol (1,08 g, 0,0177 mol), ácido acético (10 mL) y metanol (20 mL) se agitó durante 2.5 horas. Se añadió lentamente borohidruro de sodio (7,04 g, 0,112 mol) y se agitó temperatura ambiente durante 20 horas. Luego de que la reacción se evaporó, se añadió agua (10 mL), acetato de etilo (20 mL) y éter dietílico (10mL) y se ajustó el pH a 10. La solución se separó, lavó con salmuera, secó y evaporó para producir un sólido. Esta se trituró con éter hexano-dietílico (1-1), produciendo 2-(2-Fluoro-5-nitro-benzilamino)-etanol en forma de sólido amarillo (1,05g, 83%). Mp 93-94°C; LCMS(m/e)214(M); 1H-NMR(DMSO,400 MHz) δ 8,42-8,38 (t,1H, J=3,79 Hz), 8,22-8,17 (t,1H, J=4,55 Hz), 7,50-7,43 (t,1H, J=9,10 Hz), 4,54-4,49 (t,1H, J=5,30 Hz), 3,83 (s,2H), 4,54-4,49 (t,1H, J=5,30 Hz), 3,51-3,45 (t,2H, J=5,56 Hz), 2,62-2,57 (t,2H, J=5,56 Hz).

15 749b) Una mezcla de 2-(2-Fluoro-5-nitro-benzilamino)-etanol (6,00 g, 0,0280 mol), Etano (0,580 g, 0,00382 mol), isocianato- (6,64 mL, 0,0839 mol) y N,N-Diisopropiloetilamina (24,50 g, 0,1406 mol) en Acetonitrilo (50 mL, 1 mol) se calentó a 40 °C durante 18 horas. La reacción se evaporó y el residuo se prolongó en DCM, se lavó con agua, secó y evaporó para producir ácido Etil-carbámico 2-[3-etil-1-(2-fluoro-5-nitro-benzil)-ureido]etil éster en forma de aceite amarillo (9,91 g, 80%) LCMS(m/e)357(M+1); 1H-NMR(DMSO, 400 MHz) δ 8,22-20 (m,1H), 8,05-7,97 (m,1H), 7,51-7,47 (t, 1H, J=9,10 Hz), 7,08-7,02 (t,1H, J=5,06), 4,01-3,99 (t,2H, J=5,05 Hz), 3,49-3,41 (t,2H, J=5,31Hz), 4,58 (s,2H), 3,113-04 (quin,2H, J=5,81 Hz), 2,95-2,93 (q,2H, J=6,31 Hz), 1,04-0,95 (m,6H).

25 749c) Una mezcla de ácido Etil-carbámico 2-[3-etil-1-(2-fluoro-5-nitro-benzil)-ureido]-etil éster (1,00 g, 0,00281 mol) y 0,5 M de metóxido de sodio en Metanol (22 mL, 0,011 mol) se calentó a 55 °C durante la noche. La reacción se evaporó. El residuo se acidificó a pH 5, se extrajo con DCM y evaporó para generar un sólido (0,52 g, 40%). 0,03 g de producto se cromatografió sobre SiO₂ con (10-1) DCM-EtOH, produciendo 3-Etil-1-(2-hidroxi-etil)-1-(2-metoxi-5-nitro-bencil)-urea en forma de sólido amarillo (0,015g). Mp 93-94°C; LCMS(M/E)298(M+1); 1H-NMR(DMSO, 400MHz) δ 8,20-17 (d,1H, J=9,09 Hz), 7,83 (s,1 H), 7,23-7,21 (d,1H, J=9,10 Hz), 6,46 (t,1H, J=5,05 Hz), 4,83-4,81 (t,1H, J=5,05 Hz), 4,46 (s,2H), 3,95 (s,3H), 3,49-7 (q,2H, J=5,30 Hz), 3,29-3,27 (q,2H, J=4,55 Hz), 3,07-3,02 (q,2H, J=7,08 Hz), 1,07-1,01 (t,3H, J=7,07 Hz).

30 749d) 3-Etil-1-(2-hidroxi-etil)-1-(2-metoxi-5-nitro-bencil)-urea (0,43 g, 0,0014 mol) en Etanol (50 mL, 0,8 mol) se hidrogenizó con catalizador 10 % Pd/C (10:90, Paladio:negro de humo, 0,027 g) durante la noche. La reacción se filtró y el filtrato se evaporó para generar 1-(5-Amino-2-metoxi-bencil)-3-etil-1-(2-hidroxi-etil)-urea en forma de aceite amarillo (0,40g, 75%). 0,020g se cromatografió sobre Alúmina con DCM/IPA (20-1), lo que produjo 1-(5-Amino-2-metoxi-bencil)-3-etil-1-(2-hidroxi-etil)-urea en forma de aceite (0,010g). LCMS(m/e)268(M+1); 1H-NMR(DMSO,400MHz) δ 6,68(d,1H, J=8,59 Hz),6,44-6,39(d,1H, J=9,6 Hz), 6,32(s,1H), 6,26-6,23(t,1H, J=5,30 Hz),4,79-4,76(t,1H, J=5,06 Hz), 4,59(s,2H), 4,15(s,2H), 3,65(s,3H), 3,47-3,43(q,2H, J=5,30 Hz), 3,20-3,17(t,2H, J=6,06 Hz), 3,08-3,00(q,2H, J=5,81 Hz),1,07-0,98(t,3H, J=7,07 Hz).

40 749e) El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y 1-[5-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-2-metoxi-bencil]-3-etil-1-(2-hidroxi-etil)-urea de manera análoga al Ejemplo 730 (0,010g, 9%). Mp 65-70°C; LCMS(m/e) 556(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,87 (s,1H), 8,12 (s,1H), 7,99 (s,1H), 7,76 (s,1H), 7,41 (m,2H), 7,01 (s,1H), 6,86-6,84 (d,1H, J=9,35 Hz), 4,54 (m,1H), 4,34-4,43 (d,1H, J=4,04 Hz), 3,86 (s,3H), 3,78 (s,4H), 3,68 (s,2H), 3,45 (s,4H), 2,97 (s,2H), 2,80 (s,2H), 2,63-2,58 (m,2H), 1,07-1,05 (t,3H, J=7,07 Hz).

Ejemplo 750. 6-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-4-metanosulfonil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona

50 750a) Una mezcla de 7-Metoxi-6-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (1,70 g, 0,00510 mol) y 7.0 M de amoníaco/ Metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción se evaporó para producir 7-Metoxi-6-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido curtido (1,10 g, 90%). Mp 220-222°C; LCMS(m/e)237(M); 1H-NMR(DMSO, 400 MHz) δ 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 9,92 (s,1H), 7,25-7,20 (q,2H, J=3,79 Hz), 3,83 (s,3H), 3,69 (d,2H), 3,43 (d,2H, J=4,29 Hz), 3,11 (br,1H).

55 750b) A una mezcla de 7-Metoxi-6-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,55 g, 0,0023 mol), y N,N,N",N"-Tetrametil-1,8-naftalenodiamina (0,745 mL, 0,00348 mol) en Acetonitrilo (40 g, 0,8 mol), se agregó 2 M de anhídrido Metanosulfónico en cloruro de Metileno (1,50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó 1N HCl, se agitó y recogió el sólido. Se lavó, secó y evaporó para producir 4-Metanosulfonil-7-metoxi-6-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido gris. (0,58 g, 79%). Mp 222-226°C; LCMS(m/e)315(M); 1H-NMR(DMSO, 400 MHz) δ 10,4 (s,1H), 7,40-7,31 (q,1H, J=9,10 Hz), 4,34 (s,2H), 3,97 (s,2H), 3,88 (s,3H), 3,00 (s,3H).

65 750c) 4-Metanosulfonil-7-metoxi-6-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,57 g, 0,0018 mol) se hidrogenizó en N,N-Dimetilformamida (40 mL, 0,5 mol) 10 % Pd/C (10:90, Paladio:negro de humo, 0,057 g) durante 5 días. Luego de filtrar la reacción y evaporar el filtrato, se trituró el residuo mediante éter produciendo 6-Amino-4-

metanosulfonil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido gris (0,50 g, 97%). Mp 232-233°C; LCMS(m/e)285(M); 1H-NMR(DMSO, 400 MHz) δ 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,93 (s,1H), 6,84-6,82 (d,1H, J=8,59 Hz), 6,38-6,36 (d,2H, J=8,33 Hz), 4,85 (s,2H), 4,35 (s,2H), 3,77 (s,3H), 3,68 (s,2H), 2,98 (s,3H).

5 750d) A una mezcla de 2,4,5-TriCloro-pirimidina (1,5 g, 0,0084 mol), 6-Amino-4-metanosulfonil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,400 g, 0,00140 mol) se calentó a 1200°C durante 48 horas. La reacción se trituró con acetato de etilo y luego con metanol, lo que generó un producto de 6-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metanosulfonil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona en forma de sólido gris (0,338 g, 51%). Mp 280-300d; LCMS(m/e)432(M); 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 10,23(s,1H), 9,34(s,1H),8,34(s,1H),7,20-7,17(d,1H, J=9,10 Hz),7,14-7,11(d,1H, J=8,84 Hz),4,40-4,30(m,1H),4,25-4,10(m,1H), 3,83(s,3H),2,88(s,3H).

15 750e) El compuesto base se preparó a partir de 3-Metoxi-N*7*-(2-metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina y 6-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metanosulfonil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona de manera análoga al Ejemplo 730 (0,017g, 11%). Mp 110-114°C; LCMS(m/e) 660(M); 1H-NMR (DMSO,400 MHz) δ 10,28 (br,1H), 8,58 (s,1H), 8,05 (s,1H), 7,42 (s,1H), 7,35 (s,1H), 7,20-7,14 (q,2H, J=5,81 Hz), 6,70 (s,1H), 6,56 (s,1H), 6,39 (s,1H), 4,40-4,24 (br,3H), 3,74 (s,3H), 3,70 (s,6H), 3,98-3,45 (q,3H, J=5,05 Hz), 3,25 (s,2H), 2,80 (s,2H), 2,79-2,70 (br,2H), 2,70-2,57 (br,2H), 2,35-2,10 (br,2H), 1,98-1,81 (br,3H), 1,25-0,90 (br,4H).

20 Ejemplo 751. 2-{7-[5-Cloro-4-(4-metanosulfonil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-6-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo(d)azepina-3-il}-N,Ndimetil-acetamida

25 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 6-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metanosulfonil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona de manera análoga al Ejemplo 730 (0,022g, 12%). Mp 118-121°C; LCMS(m/e) 673(M); 1H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10,25 (s,1H), 8,57 (s,1H), 8,05 (s,1H), 7,95 (s,1H), 7,43 (s,1H), 7,30 (s,1H), 7,19-7,11 (q,2H, J=9,00 Hz), 6,70 (s,1H), 5,75 (s,1H), 4,42-4,40 (br,2H), 4,40-4,25 (br,2H), 3,74 (s,3H), 3,70 (s,3H), 3,70-3,63 (br,2H), 3,24 (s,2H), 3,06-3,05 (d,3H, J=4,29 Hz), 2,89 (s,2H), 2,83-2,81 (d,3H, J=7,83 Hz), 2,78 (s,2H), 2,73 (s,2H), 2,73-2,60 (br,2H), 2,40-2,30 (br,2H).

30 Ejemplo 761. 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-pirimidinae-2,4-diamina

35 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,0585 g, 52%). MP: 219°C (dec.). 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,27-8,22 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,02 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,07-5,75 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 4H), 2,97-2,75 (m, 10H). MS: 575 (MH)⁺. Ejemplo 762. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo)-metanosulfonamida

45 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61 e. El producto se aisló en forma de sólido blanco (0,029 g, 27%). MP: 103-127°C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,07-5,74 (m, 1H), 5,34 (d, 1H, J=8,1 Hz), 5,22 (d, 1H, J=7,1 Hz), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,98-2,74 (m, 14H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 3H). MS: 559 (MH)⁺.

50 Ejemplo 763. (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

55 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2-exo, 3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,066 g, 68%). MP: 107-132 °C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm):8,19 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,59-6,52 (m, 1H), 6,33-6,29 (m, 2H), 6,07-5,74 (m, 1H), 5,59-5,47 (br s, 1H), 5,29-5,23 (br s, 1H), 4,44 (t, 1H, J=8,2 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,98-2,76 (m, 11 H), 2,51 (d, 1H, J=8,3 Hz), 2,26 (d, 1H, J=9,9 Hz), 1,66 (d, 1H, J=9,9 Hz). MS: 519 (MH)⁺. Ejemplo 764. 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

60 4-Cloro-2-metoxi-1-nitro-benceno utilizando 1-metil-piperacina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 1-(3-Metoxi-4-nitro-fenilo)-4-metil-piperacina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-Metoxi-4-(4-metil-piperacina-1-il)-feniloamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,027 g, 26%). MP: 162-165°C. 1H NMR (400 MHz,

65

CDCl₃, δ, ppm): 8,24-8,19 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 6,08-5,75 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,97-2,76 (m, 10H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS: 588 (MH)+.

5 Ejemplo 765. 5-Cloro-N²*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

10 1-Fluoro-2-metil-4-nitro-benceno utilizando 1-metil-piperacina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 1-Metil-4-(2-metil-4-nitro-fenilo)-piperacina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 3-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,018 g, 17%). MP: 221°C (dec.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,02 (s, 2H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J=8,3 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,91 (tt, 1H, J=56,0 Hz and 4,2 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,05-2,96 (m, 4H), 2,95-2,61 (m, 14H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS: 572 (MH)+.

20 Ejemplo 766. 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida

25 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,005 g, 5%). MP: 169-172°C. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 11,23 (br s, 1H), 8,58 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,38 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,10 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,66 (s, 1H), 6,26 (br s, 1H), 6,20-5,87 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,15-2,75 (m, 14H). MS: 517 (MH)+.

Ejemplo 767. 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-etil-benzamida

30 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 61 e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,013 g, 13%). MP: 170-175°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 10,95 (br s, 1H), 8,64 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,08 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,64 (s, 1H), 6,22-6,12 (m, 1H), 6,07-5,74 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (p, 2H, J=6,8 Hz), 2,99-2,71 (m, 13H). MS: 531 (MH)+.

35 Ejemplo 768. 5-Cloro-N⁴*-(5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-N²*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina .

40 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,053 g, 70%). MP: 172-178°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,47 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,07-5,74 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,97-2,74 (m, 10H). MS: 524 (MH)+.

Ejemplo 769. (2-exo,3-exo)-3-{2-[3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-5-fluoro-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

45 (2-exo,3-exo)-3-Amino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida utilizando 2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2-exo,3-exo)-3-(2-Cloro-5-fluoro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida, el cual se convirtió, de manera análoga al Ejemplo 61e, al compuesto base empleando 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,030 g, 41%). MP: 116-133°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,19 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,33-6,29 (m, 1H), 6,13-6,08 (m, 1H), 6,07-5,74 (m, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,97-2,77 (m, 12H), 2,55-2,50 (m, 1H). MS: 502 (MH)+.

50 Ejemplo 770. 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

55 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma blancuzca (0,031 g, 37%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,26-8,22 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91-2,82 (m, 4H), 2,72-2,65 (m, 4H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS: 609 (MH)+.

60 Ejemplo 771. 5-Cloro-N²*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto base se preparó a partir de 3-(2-Metanosulfonyl-ethyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dichloro-pirimidina-4-il)-[2-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,052 g, 61%). MP: 138-145°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,18 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=1,0 Hz), 7,48 (br s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,58-6,56 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 6H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (t, 3H, J=6,2 Hz), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS: 630 (MH)+.

Ejemplo 772. 7-{5-Cloro-4-[2-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-3-ethyl-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona

El compuesto base se preparó a partir de 7-Amino-3-ethyl-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona y (2,5-Dichloro-pirimidina-4-il)-[2-methoxy-4-(4-methyl-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,060 g, 65%). MP: 222-233°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,16 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (d, 1H, J=2,5 Hz), 6,55-6,51 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,48 (q, 2H, J=7,2 Hz), 3,25-3,17 (m, 4H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,17 (t, 3H, J=7,1 Hz). MS: 566 (MH)+.

Ejemplo 773. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-ethyl-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

7-Methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31b, a 3-Ethyl-7-methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, 3-Ethyl-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dichloro-pirimidina-4-ilamino)-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,032 g, 40%). MP: 126-138°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=0,76 Hz), 7,34 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,34-6,27 (m, 2H), 5,54 (br s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,92-2,84 (m, 5H), 2,70-2,55 (m, 6H), 2,52 (d, 1H, J=8,3 Hz), 2,26 (d, 1H, J=9,6 Hz), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,11 (t, 3H, J=7,1 Hz). MS: 483 (MH)+.

Ejemplo 774. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-methoxy-3-propilo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

7-Methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina utilizando 1-Bromopropano se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31e, a 7-Methoxy-8-nitro-3-propilo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, 8-Methoxy-3-propilo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dichloro-pirimidina-4-ilamino)-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,031 g, 37%). MP: 124-138°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,34 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J=8,3 Hz), 6,34-6,29 (m, 2H), 5,54 (br s, 1H), 5,25 (br s, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,86 (d, 3H, J=1,0 Hz), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 5H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J=6,8 Hz). MS: 497 (MH)+.

Ejemplo 775. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-ciclopropilometil-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

7-Methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina utilizando bromuro de Ciclopropilometil se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31e, a 3-Ciclopropilometil-7-methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 3-Ciclopropilometil-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dichloro-pirimidina-4-ilamino)-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,028 g, 33%). MP: 129-145°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,20 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,39 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J=8,3 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,32-6,25 (m, 2H), 5,84 (br s, 1H), 5,59 (br s, 1H), 4,40 (t, 1H, J=8,0 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,10-2,80 (m, 10H), 2,65 (d, 2H, J=5,8 Hz), 2,52 (d, 1H, J=8,1 Hz), 2,24 (d, 1H, J=9,1 Hz), 1,62 (d, 1H, J=8,8 Hz), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 2H), 0,26-0,14 (m, 2H). MS: 509 (MH)+.

Ejemplo 776. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-isopropilo-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

776a) A una solución de 7-Methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (0,15 g, 0,00067 mol), Acetona (0,10 mL, 0,0014 mol), ácido Acético (0,1 mL, 0,002 mol) y Metanol (10 mL, 0,2 mol), se añadió cianoborohidruro de Sodio (50 mg, 0,0008 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se dividió entre agua (20 mL) y diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y evaporaron. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando gel de sílice modificado por amina con gradiente de solvente 10%→00% Acetato de Etilo:Hexano. 3-Isopropilo-7-methoxy-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina se aisló en forma de aceite amarillo.

775b) 3-Isopropilo-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 3-Isopropilo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,018 g, 20%). MP: 125-145 °C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,39 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, J=8,3 Hz), 6,34-6,28 (m, 2H), 5,66 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,44 (t, 1H, J=8,2 Hz), 3,56 (s, 3H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 5H), 2,77-2,60 (m, 4H), 2,52 (d, 1H, J=8,1 Hz), 2,26 (d, 1H, J=9,1 Hz), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,05 (d, 6H, J=6,6 Hz). MS: 497 (MH)+.

10 Ejemplo 777. 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-etil-3-fluoro-benzamida

15 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,012 g, 14%). MP: 93-104°C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,20-6,10 (m, 1H), 5,90 (tt, 1H, J=56,0 Hz and 3,9 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,37 (p, 2H, J=6,7 Hz), 2,90 (dt, 2H, J= 15,0 Hz and 4,1 Hz), 2,84-2,73 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,10 (t, 3H, J=7,3 Hz). MS: 549 (MH)+.

20 Ejemplo 778. 7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona

25 El compuesto base se preparó a partir de 7-Amino-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,012 g, 15%). MP: 208-213°C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,14-8,10 (m, 2H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,64-6,62 (m, 1H), 6,58-6,56 (m, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 5,70 (br s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,00-2,96 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS: 538 (MH)+.

30 Ejemplo 779. 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

35 779a) La mezcla de 2,2-Difluoro-propan-1-ol (0,26 g, 0,0027 mol), y Piridina (0,27 mL, 0,0034-mol) en Acetonitrilo (25 mL, 0,48 mol) a 0-5°C se agregó anhídrido Trifluorometanosulfónico (0,48 mL, 0,0028 mol) gota por gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se añadieron carbonato de Potasio (0,37 g, 0,0027 mol) y 7-Metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,30 g, 0,0013 mol). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y luego a 50 °C durante 18 horas. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. La materia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando gradiente de solvente 0%→10% Metanol:Diclorometano. 3-(2,2-Difluoro-propilo)-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,316 g, 78%).

45 775b) 3-(2,2-Difluoro-propilo)-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,011 g, 24%). MP: 224-227°C. 1H NMR (400MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,02 (s, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,00-2,93 (m, 4H), 2,87-2,71 (m, 8H), 2,69-2,55 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,68 (t, 3H, J= 18,7 Hz). MS: 586 (MH)+.

50 Ejemplo 780. 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

55 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,047 g, 57%). MP: 215-220 °C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,23 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J+2,3 Hz), 6,50 (dd, 1H, J=8,8 Hz y 2,0 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,90-3,87 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 4H), 2,90-2,76 (m, 10H), 1,68 (t, 3H, J=18,7 Hz). MS: 589 (MH)+.

60 Ejemplo 781. 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

65 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo

61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,030 g, 37%). MP: 165-167°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,21 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,54-6,50 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,90-2,77 (m, 10H), 2,64-2,57 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,68 (t, 3H, J=18,9 Hz). MS: 602 (MH)+.

5 Ejemplo 782. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

10 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (1S,2R,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,060 g, 67%). MP: 120-134°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,18 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 6,34-6,29 (m, 2H), 5,53 (br s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 12H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,68 (t, 3H, J=18,7 Hz). MS: 533 (MH)+.

15 Ejemplo 783. 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida

20 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,005 g, 10%). MP: 82-100°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,20 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39-7,3 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,50 (dd, 1H, J=8,7 y 2,4 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,90 (d, 3H, J=5,1 Hz), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 4H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS: 595 (MH)+.

25 Ejemplo 784. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

30 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,011 g, 13%). MP: 94-115°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (br s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,36 (d, 1H, J=7,6 Hz), 5,29 (d, 1H, J=7,1 Hz), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 10H), 2,79 (s, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,68 (t, 3H, J=18,8 Hz), 1,40-1,32 (m, 4H). MS: 573 (MH)+.

35 Ejemplo 785. 5-Cloro-N*4*-(5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

40 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,063 g, 71%). MP: 170-173°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 10H), 1,68 (t, 3H, J=18,7 Hz). MS: 538 (MH)+.

45 Ejemplo 786. 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida

50 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,019 g, 21%). MP: 162-165°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 11,00-10,97 (m, 1H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,18 (br s, 1H), 3,87 (d, 3H, J=1,5 Hz), 3,06-3,02 (m, 3H), 2,90-2,72 (m, 10H), 1,75-1,61 (m, 3H). MS: 531,17 (MH)+.

55 Ejemplo 788. 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-etil-benzamida

60 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blanco (0,011 g, 11%). MP: 165-167°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 10,94 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,10 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,13 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,57-3,48 (m, 2H), 2,90-2,73 (m, 10H), 1,69 (t, 3H, J=18,6 Hz), 1,30-1,24 (m, 3H). MS: 545,21 (MH)+.

65

Ejemplo 789.2-(5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida

El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,038 g, 44%). MP: 85-93°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,45 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,14-6,06 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,89-2,76 (m, 6H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,69 (t, 3H, J=18,7 Hz), 1,13-1,06 (m, 3H). MS: 563,18 (MH)+.

Ejemplo 790. 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,022 g, 23%). MP: 54-75°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,26 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24-3,16 (m, 4H), 2,92-2,83 (m, 4H), 2,77-2,67 (m, 6H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS: 582,24 (MH)+.

Ejemplo 792. 2-(7-{5-Cloro-4-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,020 g, 24%). MP: 172-178°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,04-8,01 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,01-2,92 (m, 8H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,75-2,59 (m, 9H), 2,44-2,36 (m, 3H), 2,30 (s, 3H). MS: 593,29 (MH)+.

Ejemplo 793. 2-(7-{5-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

2-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamina utilizando 2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2-Cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,025 g, 30%). MP: 54-80°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,32-8,28 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58-6,51 (m, 2H), 3,91 (d, 3H, J=1,0 Hz), 3,86 (d, 3H, J=1,0 Hz), 3,27 (s, 2H), 3,23-3,17 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS: 593,30 (MH)+.

Ejemplo 794. 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

2-Metoxi-4-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-feniloamina utilizando 2,4,5-TriCloro-pirimidina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,029 g, 35%). MP: 94-110 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,17-8,09 (m, 2H), 7,99 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,21-6,16 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 7H), 3,59 (d, 1H, J=9,1 Hz), 3,26 (s, 2H), 3,18 (d, 1H, J=9,1 Hz), 3,14 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,79 (m, 4H), 2,72-2,64 (m, 4H), 2,08-2,03 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H). MS: 608,28 (MH)+.

Ejemplo 795. 2-(7-{5-Cloro-4-[4-(5-etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-metoxi-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

4-(5-Etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-metoxi-feniloamina utilizando 2,4,5-TriCloro-pirimidina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[4-(5-etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-metoxifenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,030 g, 37%). MP: 88-100°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,13-8,08 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J=1,0 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,18-6,13 (s, 2H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 4H), 2,71-2,64 (m, 4H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,09-1,03 (m, 3H). MS: 635,31 (MH)+.

Ejemplo 796. 2-{7-[5-Cloro-4-(3-metil-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

5 1-Cloro-2-metil-4-nitro-benceno utilizando Morfolina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 4-(2-Metil-4-nitro-fenilo)-morfolina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 3-Metil-4-morfolina-4-il-feniloamina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(3-metil-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de sólido blanco (0,041 g, 36%). MP: 252-256°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,04 (s, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,89-3,85 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,94-2,89 (m, 4H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,76-2,60 (m, 6H), 2,31 (s, 3H). MS: 580,27 (MH)+.

15 Ejemplo 797. 2-(7-{5-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida

20 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y (2-Cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,041 g, 42%). MP: 95-136°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,27 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,90 (d, 3H, J=5,1 Hz), 2,88-2,82 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). MS: 579,30 (MH)+.

Ejemplo 798. 2-(7-{5-Cloro-4-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida

25 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,008 g, 8%). MP: 179-185°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,05 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,97-2,92 (m, 4H), 2,90 (d, 3H, J=4,8 Hz), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,75-2,53 (m, 9H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS: 579,29 (MH)+.

30 Ejemplo 799. 2-(7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida

35 7-Metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina utilizando Yodoacetamida se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31e, a 2-(7-Metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,027 g, 28%). MP: 105-139°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,20 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 5,75-5,63 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 10H), 3,17-3,12 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 4H). MS: 568,22 (MH)+.

40 Ejemplo 800. {7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-ácido acético isopropilo éster

45 El compuesto base fue un subproducto que se aisló del Ejemplo 799 en forma de sólido blancuzco (0,016 g, 15%). MP: 70-80°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,27 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,53-6,48 (m, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 10H), 3,33 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 4H), 2,80-2,73 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). MS: 611,27 (MH)+.

50 Ejemplo 801. 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metil-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

55 4-Fluoro-2-metil-1-nitro-benceno utilizando Morfolina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 4-(3-Metil-4-nitro-fenilo)-morfolina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-Metil-4-morfolina-4-il-feniloamina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metil-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (54,0 mg, 0,000194 mol). El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,040 g, 39%). MP: 223-226°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,00 (d, 1H, J=1,0 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,91-3,86 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,20-3,13 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 6H), 2,26 (s, 3H). MS: 580,29 (MH)+.

60 Ejemplo 802. 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

65

- 5 4-Fluoro-2-metil-1-nitro-benceno utilizando 1-metil-piperacina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 1-Metil-4-(3-metil-4-nitro-fenilo)-piperacina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-Metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de sólido blanco (0,025 g, 22%). MP: 220-227°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,00 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 6H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 10H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS: 593,32 (MH)+.
- 10 Ejemplo 803. 2-(7-[5-Cloro-4-(3-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 15 1-Fluoro-2-metoxi-4-nitro-benceno utilizando Morfolina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 4-(2-Metoxi-4-nitro-fenilo)-morfolina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 3-Metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(3-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (52 mg, 0,00018 mol). El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,053 g, 48%). MP: 203-206°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,07 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,61 (s, 1H), 3,93-3,89 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,26 (br s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,75-2,56 (m, 6H). MS: 596,24 (MH)+.
- 20 Ejemplo 804. 2-(7-[5-Cloro-4-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 25 1-Fluoro-2-metoxi-4-nitro-benceno utilizando 1-metil-piperacina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 1-(2-Metoxi-4-nitro-fenilo)-4-metil-piperacina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 3-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (50 mg, 0,0002 mol). El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,016 g, 10%). MP: 82-100°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,18-3,06 (m, 7H), 2,97 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 10H), 2,39 (s, 3H). MS: 609,29 (MH)+.
- 30 Ejemplo 805. 5-Fluoro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 35 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2-Metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2-Cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,029 g, 25%). MP: 90-127°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,25 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J=1,8 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,57 (d, 1H, J=1,8 Hz), 6,53 (dd, 1H, J=9,0 Hz and 1,9 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 6H), 3,07 (s, 3H), 3,02 (t, 2H, J=6,3 Hz), 2,88-2,81 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,65-2,59 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS: 614,27 (MH)+.
- 40 Ejemplo 806. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida
- 45 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,025 g, 48%). MP: 127-147°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,18 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,57 (d, 1H, J=8,3 Hz), 6,32-6,29 (m, 2H), 6,07-5,75 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,45 (t, 1H, J=8,3 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,97-2,77 (m, 11H), 2,51 (d, 1H, J=8,0 Hz), 2,26 (d, 1H, J=9,1 Hz), 1,68-1,63 (m, 1H). MS: 519,18 (MH)+.
- 50 Ejemplo 807. 2-(7-[5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida
- 55 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,010 g, 10%). MP: 219-221°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,16 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,81-2,87 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 4H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS: 581,26 (MH)+.
- 60
- 65

Ejemplo 808. 2-{7-[5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2-Cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,037 g, 39%). MP: 80-107°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,30 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56-6,49 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 7H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,17-3,12 (m, 7H), 2,98 (s, 3H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,74-2,65 (m, 4H). MS: 580,32 (MH)+.

Ejemplo 809. 2-{7-[5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metilacetamida

El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y (2-Cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,044 g, 48%). MP: 82-124°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,29 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,53-6,48 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 10H), 3,17-3,09 (m, 6H), 2,92-2,82 (m, 7H), 2,74-2,65 (m, 4H). MS: 566,30 (MH)+.

Ejemplo 810. 2-{7-[5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-acetamida El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida y (2-Cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,013 g, 14%). MP: 98-140°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,27 (d, 1 H, J=8,6 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=2,8 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 5,52-5,41 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 10H), 3,16-3,10 (m, 6H), 2,90-2,82 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 4H). MS: 552,28 (MH)+.

Ejemplo 811. {7-[5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-ácido acético isopropílico éster

El compuesto base se aisló como subproducto del Ejemplo 810 en forma de sólido amarillo pálido (0,008 g, 8%). MP: 94-110°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,33 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,56-6,49 (m, 2H), 5,11-5,00 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 10H), 3,32 (s, 2H), 3,17-3,12 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,80-2,73 (m, 4H), 1,25 (d, 6H, J=6,3 Hz). MS: 595,33 (MH)+.

Ejemplo 812. 2-{7-[5-Cloro-4-(2,4-dimetoxi-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

2,4-Dimetoxi-feniloamina utilizando 2,4,5-TriCloro-pirimidina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2,4-dimetoxi-fenilo)-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,073 g, 74%). MP: 72-100°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,22 (d, 1H, J=8,8), 8,06 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,49 (dd, 1H, J=8,7 Hz y 2,1 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,71-2,65 (m, 4H). MS: 541,18 (MH)+.

Ejemplo 813. (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Carbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-5-Cloro-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2,4-dimetoxi-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,073 g, 74%). MP: 72-100°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,22 (d, 1H, J=8,8), 8,06 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J=2,0 Hz), 6,49 (dd, 1H, J=8,7 Hz y 2,1 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,71-2,65 (m, 4H). MS: 541,18 (MH)+.

Ejemplo 814. 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

7-Metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina utilizando 1,3-Dimetoxi-propan-2-ol se convirtió de manera análoga al Ejemplo 779a, a 7-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,064 g, 62%). MP: 59-77°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,30 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56

(s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,18-3,14 (m, 4H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 8H). MS: 613,49 (MH)+.

5 Ejemplo 815. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

10 El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,050 g, 49%). MP: 106-125°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J=8,6 Hz), 6,34-6,28 (m, 2H), 5,54 (br s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,46 (t, 1H, J=8,3 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,07 (s, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 9H), 2,52 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 2,26 (d, 1H, J=9,1 Hz), 1,65 (d, 1H, J=9,1 Hz). MS: 557,46 (MH)+.

15 Ejemplo 816. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

20 El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y N-((1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,044 g, 45%). MP: 167-172°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7,96-7,92 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,37-5,30 (m, 2H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 11H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 4H). MS: 597,44 (MH)+.

25 Ejemplo 817. 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

30 El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,022 g, 31%). MP: 52-76°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,50 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,88-2,68 (m, 8H), 1,32 (d, 6H, J=6,8 Hz). MS: 604,51 (MH)+.

35 Ejemplo 818. 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

40 El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,025 g, 35%). MP: 54-76°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,34 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,87-2,67 (m, 14H). MS: 605,50 (MH)+.

45 Ejemplo 819. 2-[7-(5-Cloro-4-{2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il]-N,N-dimetil-acetamida

50 2-Metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-feniloamina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-{2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenilo}-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,017 g, 18%). MP: 65-92°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,24-8,19 (m, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 4H), 2,75-2,62 (m, 10H), 2,54-2,36 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,20-1,95 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H). MS: 692,53 (MH)+.

55 Ejemplo 820. 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-metoxi-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

60 820a) Se añadió 2-Amino-5-metoxi-ácido bencenosulfónico (10 g, 0,05 mol), a una solución agitada de bicarbonato de Sodio (9,1 g, 0,11 mol) en Agua (120 mL, 6,7 mol) a 0°C. Una solución de 9-Fluorenilmetil Cloroformato (14 g, 0,054 mol) en 1,4-Dioxano (120 mL, 1,5 mol) se añadió gota por gota. La mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se redujo en volumen para quitar volatilidades, adquirió propiedades ácidas mediante la incorporación de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). La capa ácida acuosa se evaporó a sequedad. El sólido recuperado se trituró con acetato de etilo tibio (500 mL), secó sobre sulfato de sodio, filtró y evaporó.

65

Recuperado deseado 2-(9H-Fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-metoxi-ácido bencenosulfónico en forma de sólido rosado (19,5 g, 92%).

5 820b) A una suspensión de 2-(9H-Fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-metoxi-ácido bencenosulfónico (1,00 g, 0,00235 mol), en Metileno (50 mL, 0,8 mol), se añadió N,N-Dimetilformamida (20 µL, 0,0002 mol) seguido de cloruro de Oxalil (1,0 mL, 0,012 mol). La mezcla se agitó, observándose una evolución del gas. Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido amarillo (1,20 g). Recuperado deseado 2-Clorosulfonil-4-metoxi-fenilo)-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ilmetil éster en forma de sólido amarillo pálido (1,2 g, 100%).

10 820c) A una solución de (2-Clorosulfonil-4-metoxi-fenilo)-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ilmetil éster (9,2 g, 0,021 mol), en cloruro de Metileno (100 mL, 2 mol), se añadió Trietilamina (4,3 µL, 0,031 mol) seguido de 2,0 M de Dimetilamina en Tetrahidrofurano (31 mL). La mezcla se agitó durante 72 horas, luego se evaporó bajo presión reducida. La materia bruta se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y enjuagó con agua (100 mL), ácido clorhídrico 1N (100 mL) y luego con agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó. El aceite se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando gradiente de solvente 5%→30% Acetato de Etilo:Hexano. Recuperado deseado 2-Amino-5-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida en forma de sólido amarillo pálido (2,28 g, 48%).

20 820d) 2-Amino-5-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. Se aisló el producto en forma de espuma amarilla (0,269 g, 67%). MP: 60-88°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,85 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=9,1 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 12H). MS: 618,58 (MH)+.

25 Ejemplo 821.2-{7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonilamino-4-metoxi-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

30 821a) A una solución de 5-Metoxi-2-nitro-feniloamina (5,0 g, 0,030 mol) y Trietilamina (10,0 g, 0,0717 mol), en cloruro de Metileno (100 mL, 2 mol) a 0°C, se agregó cloruro de Metanosulfonil (5,1 mL, 0,065 mol) gota por gota. La mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en ácido Hidroclórico 1N (200 mL). Lo acuoso se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y evaporaron. El aceite se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando gradiente de solvente 20%→100% Acetato de Etilo:Hexano. N-(5-Metoxi-2-nitro-fenilo)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida se aisló en forma de sólido amarillo pálido (7,75 g, 80%).

35 821 b) A una solución de N-(5-Metoxi-2-nitro-fenilo)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida (7,70 g) en Tetrahidrofurano (200 mL, 2 mol), se añadió 1 M de hidróxido de sodio en Agua (50 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y la capa acuosa (capa inferior) se separó. La capa acuosa se lavó con Acetato de Etilo (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y evaporaron. N-(5-Metoxi-2-nitro-fenilo)-metanosulfonamida se aisló en forma de sólido naranja (5,59 g, 76%).

40 821c) N-(5-Metoxi-2-nitro-fenilo)-metanosulfonamida, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a N-(2-Amino-5-metoxi-fenilo)-metanosulfonamida, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a N-[2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-metoxi-fenilo]-metanosulfonamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de sólido blanco (0,094 g, 70%). MP: 186-191°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 9,19 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,62-2,42 (m, 6H). MS: 604,46 (MH)+.

45 Ejemplo 822. 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

50 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,043 g, 44%). MP: 61-70°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,33 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,55 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,91 (tt, 1H, J=56,1 Hz y 4,2 Hz), 3,87 (s, 3H), 2,97-2,69 (m, 16 H). MS: 567,46 (MH)+.

55 Ejemplo 823. 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (0,043 g, 42%). MP: 53-65°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 10,16 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,18 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,91 (tt, 1H, J=56,1 Hz y 4,0 Hz), 3,85 (s, 3H), 2,98-2,73 (m, 10H). MS: 526,40 (MH)+.

Ejemplo 824. 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma blancuzca (0,028 g, 28%). MP: 52-62 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,33 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,56 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,90-2,67 (m, 16H), 1,69 (t, 3H, J=18,9 Hz). MS: 581,48 (MH)+.

Ejemplo 825. 5-Cloro-N²*-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma blancuzca (0,029 g, 27%). MP: 114-121°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 10,15 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, J=7,7 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,52-6,50 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,90-2,73 (m, 10H), 1,69 (t, 3H). MS: 540,43 (H)+.

Ejemplo 826. 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilamino-4-metoxi-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

(5-Metoxi-2-nitro-fenilo)-dimetil-amina, preparado de manera análoga al Ejemplo 171b, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 4-Metoxi-N²*,N²*-dimetil-benceno-1,2-diamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a N¹*-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-4-metoxi-N²*,N²*-dimetil-benceno-1,2-diamina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,064 g, 64%). MP: 58-74°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,31 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J=2,8 Hz), 6,65-6,61 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 4H), 2,73-2,66 (m, 10H). MS: 554,47 (MH)+.

Ejemplo 827. 5-Cloro-N²*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-(2-(propano-2-sulfonil)-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma blancuzca (0,064 g, 65%). MP: 71-78°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,91 (tt, 1H, J=56,1 Hz y 4,2 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,26 (sept, 1H, J=6,9 Hz), 2,97-2,70 (m, 10H), 1,32 (d, 6H, J=7,1 Hz). MS: 566,49 (MH)+.

Ejemplo 828. 5-Cloro-N²*-[3-(2,2-difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-pirimidinae-2,4-diamina

El compuesto base se preparó a partir de 3-(2,2-Difluoro-propilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma blancuzca (0,024 g, 24%). MP: 69-79°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,90-2,68 (m, 10H), 1,69 (t, 3H, J=18,7 Hz), 1,32 (d, 6H, J=6,8 Hz). MS: 580,48 (MH)+.

Ejemplo 829. 2-{7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

2-Fluoro-4-metoxi-1-nitro-benceno utilizando Morfolina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 4-(5-Metoxi-2-nitro-fenilo)-morfolina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 4-Metoxi-2-morfolina-4-il-feniloamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(4-metoxi-2-morfolina-4-il-fenilo)-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,047 g, 47%). MP: 86-96°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,42 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,37 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,93-

3,88 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,94-2,85 (m, 8H), 2,74-2,68 (m, 4H). MS: 596,50 (MH)+.

5 Ejemplo 830. 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-metil-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

10 2-Amino-5-metil-ácido bencenosulfónico utilizando 9-Fluorenilmetil Cloroformato, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 820a, a 2-(9H-Fluoren-9-ilmtoxocarboxilamino)-5-metil-ácido bencenosulfónico, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 820b, a (2-Clorosulfonil-4-metil-fenilo)-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ilmetiléster, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 820c, a 2-Amino-5,N,N-trimetil-bencenosulfonamida, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5,N,N-trimetil-bencenosulfonamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,027 g, 27%). MP: 67-79°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,13 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 12H), 2,41 (s, 3H). MS: 602,48 (MH)+.

20 Ejemplo 831. 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-fluoro-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

25 831a) 2-(9H-Fluoren-9-ilmtoxocarboxilamino)-5-fluoro-ácido bencenosulfónico se preparó a partir de 2-Amino-5-fluoro-ácido bencenosulfónico (5,0 g, 0,026 mol) (Suter, C. M.; Weston, A.W., J. Amer. Chem. Soc., 1940, 62, 604-606) y 9-Fluorenilmetil Cloroformato (7,4 g, 0,029 mol) de manera análoga al Ejemplo 820a. El producto se aisló en forma de sólido blanco (8,08 g, 74%). ¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇, δ, ppm): 10,25 (br s, 1H), 8,20-8,00 (m, 1H), 7,95 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,77 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,54 (dd, 1H, J=8,8 and 3,0 Hz), 7,45 (t, 2H, J=7,3 Hz), 7,38 (t, 2H, J=7,3 Hz), 7,21-7,12 (m, 1H), 4,70-4,10 (m, 4H).

30 831b) 2-(9H-Fluoren-9-ilmtoxocarboxilamino)-5-fluoro-ácido bencenosulfónico, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 820b, a (2-Clorosulfonil-4-fluoro-fenilo)-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ilmetil éster, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 820c, a 2-Amino-5-fluoro-N,N-dimetil-benzenesulfonamida, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-fluoro-N,N-dimetil-benzenesulfonamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma amarilla (0,043 g, 43%). MP: 81-92°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,08 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H, J=9,1 Hz and 4,8 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, J=8,1 Hz and 2,8 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,15 (3H), 2,98 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 12H). MS: 606,47 (MH)+.

35 Ejemplo 832. 2-{7-[5-Cloro-4-(4-Cloro-2-dimetilsulfamoil-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

40 2-Amino-5-Cloro-ácido bencenosulfónico se convirtió de manera análoga al Ejemplo 820a, a 5-Cloro-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxocarboxilamino)-ácido bencenosulfónico, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 820b, a (2-Clorosulfonil-4-Cloro-fenilo)-ácido carbámico 9H-fluoren-9-ilmetiléster, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 820c, a 2-Amino-5-Cloro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a 5-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,050 g, 51%). MP: 70-80°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,22 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 12H). MS: 622,58 (MH)+.

50 Ejemplo 833. 2-{7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-dimetilsulfamoil-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

55 833a) A una solución de 5-Cloro-2-nitro-bencenosulfonil cloruro (2,0 g, 0,0078 mol) (Lebague, N.; Gallet, S.; Flouquet, N.; Carato, P.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Leonce, S.; Pierre, A.; Chavatte, P.; Berthelot, P. J. Med. Chem. (2005), 48(23), 7363-7373) en Tetrahydrofurano (10 mL, 0,1 mol) se agregó 2,0 M de Dimetilamina en Tetrahydrofurano (7,8 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se evaporó y se agregó agua, luego se agitó hasta que se precipitó el sólido. Se filtró el sólido y se secó. 5-Cloro-N,N-dimetil-2-nitro-bencenosulfonamida se aisló en forma de sólido amarillo (1,87 g, 90%).

60 833b) A una suspensión de 5-Cloro-N,N-dimetil-2-nitro-bencenosulfonamida (1,8 g, 0,0068 mol) y carbonato de Potasio (3,3 mL, 0,024 mol) en N,N-Dimetilformamida (20 mL, 0,2 mol) se agregó Dimetilamina clorhídrica (0,83 g, 0,010 mol). La suspensión se calentó a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado se filtró y enjuagó con agua y posteriormente con hexano. La materia recuperada se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando gradiente de solvente 0%→20% Metanol:Diclorometano. 5-Dimetilamino-N,N-dimetil-2-nitro-bencenosulfonamida se aisló en forma de sólido amarillo pálido (0,55 g, 30%).

- 833c) 5-Dimetilamino-N,N-dimetil-2-nitro-bencenosulfonamida, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-Amino-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma amarilla pálida (0,059 g, 46%). MP: 83-100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,59 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=2,8 Hz), 6,91 (dd, 1H, J=8,8 Hz and 3,0 Hz), 6,62 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 13H). MS: 631,21 (MH)+.
- 5 Ejemplo 834. 2-(7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamiloil-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 10 5-Cloro-N,N-dimetil-2-nitro-bencenosulfonamida utilizando Morfolina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171a, a N,N-Dimetil-5-morfolina-4-il-2-nitro-bencenosulfonamida, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-Amino-N,N-dimetil-5-morfolina-4-il-bencenosulfonamida, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-5-morfolina-4-il-bencenosulfonamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma amarilla pálida (0,040 g, 32%). MP: 94-120°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,83 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, 1 H, J=2,5 Hz), 7,10 (dd, 1H, J=8,8 Hz and 2,5 Hz), 6,63 (s, 1H), 3,92-3,87 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,22-3,18 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 13H). MS: 673,21 (MH)+.
- 15 Ejemplo 835. 2-(7-(5-Cloro-4-(2-metoxi-4-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 20 4-Fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno utilizando 1-(1-Metil-piperidin-4-il)-piperacina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 171b, a 1-(3-Metoxi-4-nitro-fenilo)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-Metoxi-4-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-feniloamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-fenilo)-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,032 g, 21%). MP: 83-98°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,24 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,54 (s, 1 H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,21-3,17 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,99-2,91 (m, 5H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,78-2,74 (m, 4H), 2,71-2,66 (m, 4H), 2,35-2,26 (m, 4H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,171-1,61 (m, 2H). MS: 692,38 (MH)+.
- 25 Ejemplo 836. 2-(7-(5-Cloro-4-[2-(morfolina-4-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 30 o-Nitrobencenosulfonil cloruro utilizando Morfolina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 833b, a 4-(2-Nitro-bencenosulfonil)-morfolina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-(Morfolina-4-sulfonil)-feniloamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(morfolina-4-sulfonil)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma amarilla pálida (0,064 g, 40%). MP: 88-108°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,26 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,58 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,10-3,16 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 6H). MS: 630,27 (MH)+.
- 35 Ejemplo 837. 2-(7-(5-Cloro-4-(2-(4-metil-piperacina-1-sulfonil)-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 40 o-Nitrobencenosulfonil cloruro utilizando 1-metil-piperacina se convirtió de manera análoga al Ejemplo 833b, a 1-Metil-4-(2-nitro-bencenosulfonil)-piperacina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-(4-Metil-piperacina-1-sulfonil)-feniloamina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(4-metil-piperacina-1-sulfonil)-fenilo]-amina el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,020 g, 12%). MP: 81-96°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,29 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,16-3,11 (m, 7H), 2,99 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 6H), 2,40-2,36 (m, 4H), 2,19 (s, 3H). MS: 643,23 (MH)+.
- 45 Ejemplo 838. 5-Cloro-2-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 50
- 55
- 60
- 65

- 5 El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 5-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,072 g, 54%). MP: 66-79°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,23 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 6H), 2,77 (s, 6H), 2,73-2,68 (m, 2H). MS: 639,19 (MH)+.
- 10 Ejemplo 839. 5-Cloro-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 15 El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 5-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,061 g, 49%). MP: 59-79°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 9,22 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 14H). MS: 595,17 (MH)+.
- 20 Ejemplo 840. 5-Cloro-2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 25 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol y 5-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,058 g, 48%). MP: 194-199°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,22 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,75-2,65 (m, 8H). MS: 581,14 (MH)+.
- 30 Ejemplo 841. 5-Cloro-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolina-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 35 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-morfolina-4-il-etanona y 5-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,034 g, 24%). MP: 100-115°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,21 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 9H), 3,30 (s, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,75-2,63 (m, 6H). MS: 664,19 (MH)+.
- 40 Ejemplo 842. 5-Cloro-2-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 45 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona y 5-Cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,025 g, 20%). MP: 137-150°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,21 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,51-7,47 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75-3,63 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,76-2,63 (m, 6H), 2,49-2,38 (m, 4H), 2,33 (s, 3H). MS: 677,18 (MH)+.
- 50 Ejemplo 843. 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-trifluorometil-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida
- 55 843a) 2-Cloro-5-trifluorometil-bencenosulfonil cloruro utilizando 2,0 M de Dimetilamina en Tetrahidrofurano, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 833a, a 2-Cloro-N,N-dimetil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida. El producto se aisló en forma de sólido amarillo (2,10 g, 100%).
- 60 843b) Una solución de 2-Cloro-N,N-dimetil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida (2,10 g, 0,00730 mol) en Bencilamina (5 mL, 0,04 mol) se calentó a 100 °C durante 5 horas. La bencilamina se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), secó sobre sulfato de magnesio, filtró y evaporó. La materia se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando gradiente de solvente 0%→25% Acetato de Etilo:Hexano. 2-Benzilamino-N,N-dimetil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida se aisló en forma de sólido amarillo pálido (1,84 g, 70%).
- 65 843c) 2-Benzilamino-N,N-dimetil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-Amino-N,N-dimetil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma amarilla pálida (0,056 g, 51%). MP: 86-95°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,59 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s,

1H), 7,93 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,79-2,64 (m, 6H). MS: 656,22 (MH)+.

5 Ejemplo 844. 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-
[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

10 El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma blancuzca (0,072 g, 61%). MP: 68-88°C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,42 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,55 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,21 (t, 1H, J=7,7 Hz), 6,65 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,29-3,23 (m, 4H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 6H), 2,74-2,68 (m, 2H). MS: 631,25 (MH)+.

15 Ejemplo 845. 2-(7-(5-Cloro-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

20 o-Nitrobenzenosulfonil cloruro utilizando Dimetil-(R)-pirrolidin-3-il-amina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 833b, a Dimetil-[(R)-1-(2-nitro-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-il]-amina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a [(R)-1-(2-Amino-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,033 g, 21%). MP: 74-102°C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,33 (s, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 3H), 3,17-3,09 (m, 4H), 3,04-2,94 (m, 4H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 6H), 2,07 (s, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H). MS: 657,27 (MH)+.

30 Ejemplo 846. 2-(7-(5-Cloro-4-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

35 o-Nitrobenzenosulfonil cloruro utilizando Dimetil-(S)-pirrolidin-3-il-amina, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 833b, a Dimetil-[(S)-1-(2-nitro-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-il]-amina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31, a [(S)-1-(2-Amino-benzenosulfonil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,042 g, 27%). MP: 74-102°C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,33 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J=8,1 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,3-3,21 (m, 3H), 3,16-3,10 (m, 4H), 3,03-2,94 (m, 4H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,77-2,59 (m, 6H), 2,07 (s, 6H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H). MS: 657,27 (MH)+.

40 Ejemplo 847. 2-[1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo]-acetamida

45 847a) 2-[1-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-acetamida se preparó a partir de 2-(1-Amino-ciclohexilo)-acetamida (2,0 g, 0,013 mol) (Suzuki, T.; Imanishi, N. Itahana, H.; Watauki, S.; Ohta, M.; Mase, T., Synthetic Communications, 1988, 28(4), 701-712) y 2,4,5-TriCloro-pirimidina (1,5 mL, 0,013 mol) de manera análoga al Ejemplo 1d. El producto se aisló en forma de sólido blanco (2,28 g, 59%). MP: 124-128°C. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 8,19 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 8H). MS: 303,00 (MH)+.

50 847b) El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 2-[1-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-acetamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma amarilla pálida (0,064 g, 51%). MP: 90-107°C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7,92 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,43 (br s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,07 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 6H), 2,72-2,67 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 5H), 1,50-1,40 (m, 3H). MS: 544,27 (MH)+.

60 Ejemplo 848. 2-(1-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo)-acetamida

65 El compuesto base se preparó a partir de 8-Metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-[1-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-acetamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma amarilla pálida (0,064 g, 49%). MP: 71-83°C. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,05 (br s,

1H), 3,85 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,87-2,77 (m, 8H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,71-1,29 (m, 8H). MS: 561,29 (MH)+.

5 Ejemplo 849. 2-(1-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-acetamida

10 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol y 2-[1-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-acetamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma amarilla pálida (0,064 g, 24%). MP: 84-96°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,44 (br s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,11 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 2H), 2,93 (m, 6H), 2,73-2,64 (m, 6H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,72-1,29 (m, 9H). MS: 503,17 (MH)+.

15 Ejemplo 850. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

20 El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de sólido curtido (0,077 g, 64%). MP: 240-243°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,90 (s, 1H), 8,15 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,85 (dd, J=9,2 Hz and 2,9 Hz, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,72 (s, 6H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,17 (t, J=7,1 Hz, 3H). MS: 586,24 (MH)+.

25 Ejemplo 851. 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-5-morfolina-4-il-bencenosulfonamida

30 El compuesto base se preparó a partir de 8-Amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-5-morfolina-4-il-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma curtida (0,076 g, 52%). MP: 130-151°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,06 (s, 1H), 8,28 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,18 (dd, J=8,7 Hz y 2,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=9,2 Hz y 2,9 Hz, 1H), 6,94 (br s, 1H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3H). MS: 628,25 (MH)+.

35 Ejemplo 852. 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

40 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma amarilla (0,053 g, 45%). MP: 72-82°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,75 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, 1H, J=8,1 Hz and J=2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=9,1 Hz y J=3,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,53 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,91-2,80 (m, 4H), 2,76-2,66 (m, 12H). MS: 574,17 (MH)+.

45 Ejemplo 853. 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-5-morfolina-4-il-bencenosulfonamida

50 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-5-morfolina-4-il-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma castaña clara (0,043 g, 30%). MP: 74-85°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 8,96 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,36 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=8,0 Hz and J=2,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=9,2 Hz y J=2,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,54 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 4H), 2,93-2,83 (m, 4H), 2,78-2,68 (m, 12H). MS: 616,18 (MH)+.

55 Ejemplo 854. 5-Cloro-N(2)-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N(4)-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

60 o-Nitrobencenosulfonil cloruro utilizando (S)-3-Metil-pirrolidina hidrocloreto, se convirtió de manera análoga al Ejemplo 833b, a (S)-3-Metil-1-(2-nitrobencenosulfonil)-pirrolidina, el cual se convirtió de manera análoga al Ejemplo 31f, a 2-((S)-3-Metil-pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamina, el cual se convirtió, empleando un procedimiento análogo al Ejemplo 1d, a (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina, el cual se convirtió al compuesto base de manera análoga al Ejemplo 61e utilizando 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina. El producto se aisló en forma de espuma amarilla pálida (0,057 g, 46%). MP: 55-66°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,36 (s, 1H), 8,49 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (dd, J=8,0 Hz y 1,1 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,55 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,43 (dd, J=9,5 Hz y 7,2 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 4H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,82-2,65 (m, 9H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 1H), 0,86 (d, J=6,6 Hz, 3H). MS: 601,20 (MH)+.

Ejemplo 855. 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-etanol

5 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma blancuzca (0,035 g, 29%). MP: 65-85°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,37 (s, 1H), 8,49 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (dd, J=8,0 Hz y 1,4 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,43 (dd, J=9,5 Hz y 7,2 Hz, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 2H), 2,80 (dd, J=9,5 Hz y 7,5 Hz, 1H), 2,24-2,11 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 1H), 0,86 (d, J=6,6 Hz, 3H). MS: 587,16 (MH)+.

15 Ejemplo 856. 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 61e. El producto se aisló en forma de espuma blancuzca (0,061 g, 47%). MP: 79-89°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9,36 (s, 1H), 8,49 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (dd, J=8,0 Hz y 1,4 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (dd, J=9,6 Hz y 7,1 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,79 (dd, J=9,5 Hz y 7,5 Hz, 1H), 2,74-2,63 (m, 6H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 1H), 0,86 (d, J=6,8 Hz, 3H). MS: 628,21 (MH)+.

25 Ejemplo 861. (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

30 861a) A una solución agitada de 2-nitrofenol (5,2 g, 0,037 mol) en Acetona (100 g, 1 mol) a 0°C, se agregó 3-yodo-1-propeno (3,8 mL, 0,041 mol) y carbonato de potasio (5,7 mL, 0,041 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C y luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se preparó mediante la dilución de la reacción con agua y lavado con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución de 10% HCl, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo a un aceite verdoso marrón. La purificación de la mezcla de reacción se logró mediante cromatografía ISCO de gel de sílice (columna de 350g), utilizando hexano/acetato de etilo (0-100%). Las fracciones principales se combinaron y concentraron in vacuo para generar un producto, 1-aliloxi-2-nitrobenzoceno, en forma de aceite amarillo verde (5,4g, 81%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,83 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 8,08 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 8,08 Hz), 6,04 (m, 1H), 5,49 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,69 (d, 2H, J = 5,05 Hz).

35 861b) Se colocó 1-aliloxi-2-nitrobenzoceno (0,5 g, 0,003 mol) dentro de un vial para microondas. El aceite amarillo verde se calentó en estado puro en el microondas a 180 °C durante 30 minutos, produciendo un sólido negro. ¹H NMR del sólido bruto exhibió el producto deseado más impurezas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ISCO sobre gel de sílice, utilizando hexano-acetato de etilo 5-20%. El producto, 2-alil-6-nitrofenol, se aisló en forma de aceite amarillo (0,1g, 20%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,95 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 6,93 (t, 2H, J = 8,59, 7,58 Hz), 5,97 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 3,49 (d, 2H, J = 6,31 Hz),

40 861c) A una solución agitada de 2-alil-6-nitrofenol, (100 g, 0,0006 mol) en Acetona (4 mL, 0,06 mol) a 0°C en un baño de hielo, se agregó carbonato de potasio (0,092 g, 0,00067 mol) seguido de 3-yodo-1-propeno (0,11 g, 0,041 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C y luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y lavó con 10% HCl, agua, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró in vacuo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ISCO sobre gel de sílice (12g), utilizando hexano-acetato de etilo (10%-50%) para producir 1-alil-2-aliloxi-3-nitrobenzoceno en forma de aceite amarillo (93 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 8,08, 7,8 Hz), 5,90-6,13 (m, 2H), 5,40 (d, 1H, J = 17 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 10 Hz), 5,15 (d, 1H, J = 10 Hz), 5,09 (d, 1H, J = 17 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,49 (d, 2H, J = 6,3 Hz).

45 861d) A una solución de 1-alil-2-aliloxi-3-nitrobenzoceno (100 mg, 0,0004 mol) en cloruro de Metileno (6 mL, 0,09 mol) a temperatura ambiente, se agregó bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)dichlororutenio (20 mg, 0,0002 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. EL solvente de reacción se eliminó in vacuo, dejando un sólido oscuro que se purificó mediante columna de cromatografía ISCO sobre gel de sílice utilizando hexano/metil-t-butil éster (3:1). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron y concentraron in vacuo para generar 9-nitro-2,5-dihidrobenzo[b]oxepina en forma de sólido oscuro el cual requirió de mayor purificación para originar un producto en forma de sólido blancuzco (80 mg, 90%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,66 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 7,58, 8,09 Hz), 5,86 (m, 1H), 5,54 (d, 1H, J = 11 Hz), 4,79 (s, 2H), 3,54 (s, 2H);

60 861e) Dentro de un reactor de presión Parr se colocó 9-nitro-2,5-dihidro-benzo[b]oxepina (200 mg, 0,001 mol) en metanol (10 mL, 0,3 mol). A esta solución se agregó paladio sobre 10 % de carbono (10 mg). La reacción se colocó

bajo 50 psi de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, enjuagó con metanol (3 X 10 mL) y concentró in vacuo para producir 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina en forma de sólido blancuzco (142 mg, 83%).

5 861f) El compuesto base se preparó a partir de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-ilamina y (1R,4S)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido blanco (35 mg, 20%). LCMS (m/e) 426 (M+1); 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,63 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,40 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 2,95 (d, 2H, 11,9 Hz), 2,79 (m, 2H), 2,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 1,96 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,43 (d, 1H).

Ejemplo 862. 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-N*2*-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)pirimidina-2,4-diamina

15 El compuesto base se preparó a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido castaño claro (51 mg, 40%). LCMS (m/e) 482 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,88 (br s, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H, J = 7,58, 8 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,94 (m, 2H), 3,78 (m, 6 H), 3,18 (m, 5 H), 2,70 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).

Ejemplo 863. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo)-metanosulfonamida

25 El compuesto base se preparó a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ácido ciclohexanocarboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido curtido (10 g, 10%). LCMS (m/e) 466 (M + 1); 1H-NMR (CDCl3, 8,3 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,77 (s, 1H), 5,14 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,06 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,39 (m, 6H).

30 Ejemplo 864. 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-fenilo)-N*2*-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-pirimidina-2,4-diamina

35 El compuesto base se preparó a partir de 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido rosado claro (20 mg, 30%). LCMS (m/e) 397 (M+H); 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 7,3, 8,3 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,94 (td, 1H, J = 7,6 Hz), 6,76 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).

40 Ejemplo 865. 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-N*2*-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina

45 El compuesto base se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina y 7-Morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido blanco (46 mg, 60%). LCMS (m/e) 565 (M+H); 1H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 8,27 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,90 (m, 5H), 3,69 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,81 (2H, m), 2,67 (2H, m), 2,55 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

50 Ejemplo 866. 2-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-benzamida

55 El compuesto base se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-benzamida y 7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido curtido (30 g, 40%). LCMS (m/e) 521 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,04 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,04 (s, 1 H), 7,52 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,1, 7,6 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, J = 7,6), 7,04 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,16 (br s, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,52 (m, 3H), 2,63-2,85 (m, 4H), 2,58 (s, 4H), 2,8 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,27 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

60 Ejemplo 867. 3-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

65 El compuesto base se preparó a partir de 7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido curtido. LCMS (m/e) 510 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,53 (d, 1H, 8,86 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J =

8,3 Hz), 6,31 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,13 (t, 1H, J = 8 Hz), 3,54 (s, 4H), 2,88 (s, 1H), 2,46-2,78 (m, 11H), 2,11 (d, 1H, J = 9 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,41 (d, 1H, J = 9 Hz), 1,31 (m, 2H).

5 Ejemplo 868. 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10 868a) 1-Metoxi-2,3-dimetil-benceno (40,00 g, 0,2937 mol) y N-bromosuccinimida (104,6 g, 0,5877 mol) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (2 mL, 0,01 mol) se disolvieron en tetracloruro de carbono (800 mL, 8 mol). Se calentó la reacción a reflujo y se le permitió agitarse durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se filtraron los sólidos. Entonces se lavó el filtrato con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo para generar 1,2-Bis-bromometil-3-metoxibenceno (86 g, 99%) el cual se utilizó sin mayor purificación. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (t, 1 H, J = 8,05 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 7,64 Hz), 6,86 (d, 1 H, J = 8,36 Hz), 4,77 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

15 868b) A un matraz de 5 litros se agregó tetra-n-butilamonio yoduro (30 g, 0,09 mol) en 0,6 M de bicarbonato de sodio en agua (1250 mL) y cloruro de metileno (500 mL, 7 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y una solución de 1,2-bis-bromometil-3-metoxibenceno (43,0 g, 0,146 mol) y ácido 3-oxopentanodioico, éster dietílico (34,6 g, 0,190 mol), en cloruro de metileno (120 mL, 1,9 mol), se agregó lentamente gota por gota por medio de un embudo a la mezcla de reacción. Continuando con la incorporación completa de los contenidos del embudo de adición, la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se transfirió en lotes a un embudo de decantación donde se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con cloruro de metileno adicional, extractos combinados, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo a un aceite oscuro. El aceite se trituró con éter dietílico y se precipitó un sólido (sales de tetrabutilamonio) fuera de la solución, el cual se eliminó mediante filtración. El filtrato se concentró in vacuo a 1-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-6,8-ácido dicarboxílico dietil éster en forma de aceite oscuro el cual se utilizó sin mayor purificación.

30 868c) Una solución agitada de 1-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepteno-6,8-ácido dicarboxílico dietil éster (80 g, 0,2 mol) en etanol (1500 mL, 26 mol) e hidróxido de potasio acuoso (1M, 950 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. Transcurridas 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se templó con 1 N HCl y concentró en lotes para eliminar el etanol. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo a un aceite negro marrón oscuro. El producto se purificó mediante cromatografía ISCO sobre gel de sílice, utilizando hexano-acetato de etilo. El producto, 1-metoxi-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona, se cristalizó fuera del acetato de etilo-hexano en forma de sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,83 (dd, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,59 (m, 4H).

40 868d) 1-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona (0,80 g, 0,0042 mol) en Acetonitrilo (5 mL, 0,1 mol) a 0°C, se agregó anhídrido trifluoroacético (2 mL, 0,01 mol). Luego se agregó nitrato de Potasio (0,42 g, 0,0042 mol) a la mezcla de reacción y se agitaron los contenidos a temperatura ambiente durante 2 horas. Se observaron dos productos de nitración. La preparación involucró la dilución de la mezcla de reacción con acetato de etilo y lavado con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo. La purificación mediante cromatografía ISCO sobre gel de sílice utilizando hexano-acetato de etilo originó ambos productos de nitración que fueron confirmados por estudios de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) y Efecto Overhauser Nuclear (NOE). El producto deseado 1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona se aisló en forma de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 2,64 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,13 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,33 Hz).

50 868e) A una solución de agitada de 1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona (400 mg, 0,002 mol) en tetrahidrofurano (10 mL, 0,1 mol) se agregó diclorodihidroestannano (600 mg, 0,003 mol) en 12 M de cloruro de hidrógeno en agua (8 mL) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, diluyó con agua (4 mL) y volvió a sus propiedades básicas con 10 N NaOH. Se precipitó un sólido de la solución y se eliminó mediante filtración a través de celita. El sólido se lavó con Cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo a un sólido amarillo. El sólido se trituró con éter dietílico y se recogió mediante filtración para producir 2-amino-1-metoxi-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona en forma de sólido curtido (200 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,61 (d, 1H, J=7,8 Hz), 3,77 (br s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,58 (m, 4H).

60 868f) El compuesto base se preparó a partir de 2-amino-1-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (12 g, 20%). LCMS (m/e) 466 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (t, 1 H), 6,96 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,23 (br s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,04 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 3,01 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,62 (m, 4H).

65 Ejemplo 869. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

- 5 El compuesto base se preparó a partir de 2-amino-1-metoxi-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepten-7-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido blanco (18 mg, 30%). LCMS (m/e) 468 (M+H); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 7,1), 7,82 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,281 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,35 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,09 (d, 1H, J = 9 Hz), 1,40 (d, 1H, J = 9 Hz).
- 10 Ejemplo 870. (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida
- 15 870a) 5,5-Dimetil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-ilamina se preparó a partir de 4-bromo-2-metil-2-buteno y 2-nitrofenol de manera análoga al Ejemplo 861. El producto se aisló en forma de sólido púrpura. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,83 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,96 (m, 2H) 3,85 (br s, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).
- 20 870b) El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y (2-exo,3-exo)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido rosado blanquecino (18 mg, 20%). LCMS (m/e) 454 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,94 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,37 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,62 (br s, 1H), 5,42 (br s, 1H), 4,38 (t, 1H, J = 8 Hz), 4,02 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,50 (d, 1H, J = 8 Hz), 2,24 (d, 1H, J = 9 Hz), 2,07 (m, 2H), 1,69 (t, 2H, J = 6 Hz), 1,62 (d, 2H, J = 8 Hz), 1,39 (s, 6H).
- 25 Ejemplo 871. 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-benzamida
- 30 El compuesto base se preparó a partir de 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona y N-(2-ciano-etil)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-benzamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido curtido (20 mg, 30%). LCMS(m/e) 490 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,14 (m, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,20 m, 2H), 3,54 (q, 2H, J = 6 Hz), 3,21 (s, 3H), 2,81 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,03 (m, 2H).
- 35 Ejemplo 872. 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 40 El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido curtido (12 mg, 10%). LCMS (m/e) 523 (M+H); ¹H NMR δ 8,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,89-6,97 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).
- 45 Ejemplo 873. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-benzamida
- 50 El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido castaño claro (40 mg, 40%). LCMS (m/e) 466 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,93 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,10 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,94 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 4,02 (t, 2H, J = 4,5, 5,1 Hz), 3,52 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,70 (t, 2H, 5,6, 6,1 Hz), 1,39 (s, 6H) 1,27 (t, 3H, J = 7,3 Hz).
- 55 Ejemplo 874. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida
- 60 El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido curtido (30 mg, 30%). LCMS (m/e) 484 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 8, 7,8 Hz), 6,05 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,66 (m, 2H) 1,34 (s, 6H), 1,11 (t, 3H, J = 7,3 Hz).
- 65 Ejemplo 875. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo)-metanosulfonamida
- El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de espuma curtida (51 mg, 50%). LCMS (m/e) 494 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 7,8, 7,58 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,42 (m, 1H), 5,24 (m, 1H),

4,02 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 876. 5-Cloro-N²*(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N⁴*(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

5 El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido curtido (78 mg, 80%). LCMS (m/e) 510 (M+H); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,46 (dm, 1 H, J = 9 Hz), 6,84 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6,75 (t, 1 H, J = 8 Hz), 6,68 (s, 1 H), 6,52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3,91 (m, 2H), 3,77 (d, 7H), 3,16 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 877. 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-benzamida

15 El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y N-(2-ciano-etil)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-benzamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido dorado castaño (50 mg, 50%). LCMS (m/e) 491 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,78 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,25 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,12 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,95 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 4,01 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,73 (dd, 2H, J = 6, 12 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,08 (m, 2H), 1,69 (t, 2H, J = 6 Hz), 1,40 (s, 6H).

Ejemplo 878. 5-Cloro-N²*(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

25 El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de espuma curtida (42 mg, 70%). LCMS (m/e) 501 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,53 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,20 (dd, 1H, J = 5 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 7,8, 8,6 Hz), 7,28 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,03 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,24 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,31 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 879. 5-Cloro-N²*(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N⁴*-[2-(1-metil-1 H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

35 El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 130 °C. El producto se aisló en forma de espuma rosada (42 mg, 57%). LCMS (m/e) 475 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 880. {2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo

45 El compuesto base se preparó a partir de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetónitrilo de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 130 °C. El producto se aisló en forma de sólido blanco (26 mg, 34%). LCMS (m/e) 450 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,58 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,97 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

50 Ejemplo 881. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((R)-1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

881a) A una solución agitada de 1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona (236 mg, 0,00100 mol) en 1,2-diclorometano (8 mL, 0,1 mol) a temperatura ambiente, se agregó morfolina (0,23 mL, 0,0026 mol) seguido de ácido acético (0,15 mL, 0,0026) gota por gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó triacetoxiborohidruro en una porción. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 0 °C y luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La preparación involucró la incorporación de 1N NaOH para llevar el pH a ~10. La mezcla de reacción se extrajo acetato de etilo, lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo a un aceite naranja. La purificación se logró mediante cromatografía ISCO sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo y cloruro-metanol de metileno para producir 4-(1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-morfolina en forma de sólido amarillo (0,24 g, 78%). 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,70 (s, 1H, J = 7,92 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 7,88), 3,70 (m, 9H), 3,29 (q, 1H, J = 14,41, 8 Hz), 2,74 (q, 1H, J = 14,28, 7,48 Hz), 2,55 (m, 6H), 2,31 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

65

- 881b) 4-(1-Metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-morfolina (0,24 g, 0,00078 mol) se disolvió en etanol (40 mL, 0,7 mol) y se colocó en una botella Parr. A esta solución se agregó paladio sobre carbono (10 mg). La mezcla de reacción se colocó bajo 50 psi de hidrógeno y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla a través de celita y se lavó con etanol adicional (40 mL). El filtrato se concentró in vacuo. La película se trituró con éter dietílico para proporcionar 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina en forma de sólido (0,21 g, 97%). 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,71 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 3,70 (s, 7H), 3,31 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,31 (m, 1H), 2,0-2,16 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). 881c) El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sólido curtido (36 mg, 33%). LCMS (m/e) 539 (M+H), 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,02 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,81 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,31 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,19 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,01 (s, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 3H), 2,18 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,61 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 1,48 (m, 2H).
- 15 Ejemplo 882. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida
- 882a) El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 881 calentando a 140 °C. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (43 mg, 34%). LCMS (m/e) 539 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,31 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,27 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,97 (s, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,39-3,54 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H, J = 11,9, 14,2 Hz), 2,49 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,42 (m, 3H), 2,20 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 1,61 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 1,50 (m, 2H). De manera alternativa, el compuesto base se preparó a partir de (S)-1-Metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina utilizando los procedimientos mencionados anteriormente. (S)-1-Metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina se prepara a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina racémico mediante resolución utilizando cromatografía SFC sobre una columna Quiralcel OJ-H (2 x 25 cm) empleando 12% de isopropanol/CO₂ (0,1% DEA) o por medio de los siguientes métodos:
- 30 882b) N-((S)-4-Cloro-1-metoxi-2-nitro-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-acetamida (100 mg; 0,3 mol), del Ejemplo 632f, en Metanol (10 mL) se trató con tetrahidroborato de Sodio (30 mg, 0,8 mol) puro a temperatura ambiente. Luego de 15 minutos, se agregó una segunda porción de tetrahidroborato de Sodio (30 mg, 0,8 mol) a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se trató con agua, luego se extrajo con Et₂O seguido de CH₂Cl₂ (2x). La fase acuosa se trató con 1N KOH y se extrajo nuevamente con CH₂Cl₂. Los orgánicos se combinaron, secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron para producir 210 mg (TW 100 mg) de N-((S)-4-Cloro-9-(R,S)-hidroxi-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-acetamida blanquecino bruto, el cual se utilizó sin mayor purificación; MS(m/e) 328,97 (M+H).
- 40 882c) Una mezcla de N-((S)-4-Cloro-9-(R,S)-hidroxi-1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-acetamida bruto y 6 M de Cloruro de Hidrógeno en Agua (15 mL) se calentaron a 95°C durante 3 días. Luego se enfrió la mezcla de reacción y se trató lentamente con 30% de NaOH acuoso. Cuando el pH marcó >10, la mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂, secó sobre Na₂SO₄, filtró y luego se cromatografió sobre una columna de fase normal eluyendo con un gradiente de 100% de CH₂Cl₂ a 5:1 CH₂Cl₂:MeOH para producir 42 mg (50% en dos fases) de (S)-4-Cloro-1-metoxi-2-nitro-6,7-dihidro-5H-benzociclohepten-7-ilamina en forma de aceite, el cual se utilizó para fases posteriores sin mayor manipulación. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 6,68 (d, J=12,37 Hz, 1H), 6,23-6,19 (dd, J= 4,29 Hz, 11,98 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,01 (m, 1H); MS(m/e) relación débil en 269 (M+H).
- 50 882d) Bajo N₂, una mezcla de (S)-4-Cloro-1-metoxi-2-nitro-6,7-dihidro-5H-benzociclohepten-7-ilamina (42,0 mg, 0,156 mol), 1-Bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano (120 uL, 0,93 mol) y carbonato de Potasio (64,8 mg, 0,469 mol) en Acetonitrilo (6 mL) se calentó a 80°C durante 16 horas. Entonces la mezcla de reacción se absorbió directamente sobre gel de sílice y se cromatografió sobre una columna de fase normal eluyendo con un sistema de gradiente (1:1 EtOAc/Hexano-100% EtOAc). Las fracciones más puras se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para producir 12 mg (23%) de aceite claro 4-((S)-4-Cloro-1-metoxi-2-nitro-6,7-dihidro-5H-benzociclohepten-7-il)-morfolina, el cual se utilizó de manera directa en la reacción posterior; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 6,78 (d, J= 11,66 Hz, 1H), 6,37-6,33 (dd, J= 4,81 Hz, 11,62 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H); MS(m/e) 339,01 (M+H).
- 60 882e) Una mezcla de 4-((S)-4-Cloro-1-metoxi-2-nitro-6,7-dihidro-5H-benzociclohepten-7-il)-morfolina (12 mg, 0,035 mol) y 20% Pd(OH)₂/C (9 mg) en Metanol (4 mL), se colocó bajo una cubierta de Hidrógeno a presión atmosférica. Luego de 16 horas, la reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para generar (S)-1-Metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina
- 65

Ejemplo 883. 5-Cloro-N*2*-(1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

5 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 140 °C. El producto se aisló en forma de espuma blanca (33 mg, 30%). LCMS (m/e) 586 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,93 (br s, 1H), 10,32 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 4,02 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,34 (d, 2H, J = 10,9 Hz), 3,20 (m, 2H), 2,94-3,08 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,31 (t, 6H, J = 6,31).

Ejemplo 884. N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo]-metanosulfonamida

15 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 140 °C. El producto se aisló como mezcla de diastereómeros (27 mg, 20%). LCMS (m/e) 579 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,40 (s, 1H), 12,2 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,03 (m, 8H), 3,30-3,76 (m, 16H), 2,92-3,08 (m, 13H), 2,76 (m, 2H), 2,33-2,59 (m, 6H), 2,08 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,12-1,58 (m, 12H).

Ejemplo 885. 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

25 El compuesto base se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-amina y 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamina de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 140 °C. El producto se aisló en forma de sólido blanco (46 mg, 52%). LCMS= 461 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,41 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,88 (t, 1H, J = 8,33 Hz), 6,56 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).

Ejemplo 886. N-[(1R,2R)-2-(5-Cloro-2-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida

35 886a) 1-Metil-4-11-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-4-il]-piperacina se preparó a partir de 2-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona y 1-metil-4-piperidin-4-il-piperacina de manera análoga al Ejemplo 178a. El producto se aisló en forma de sólido curtido. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 2,95 (dd, 2H, J = 7,32, 12 Hz), 2,84 (d, 2H, J = 12 Hz), 2,74 (m, 3H), 2,60 (br s, 4H), 2,47 (m, 3H), 2,29 (s, 5H), 2,11 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 12 Hz), 1,67 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

40 886b) 1-Metoxi-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina se preparó a partir de 1-Metil-4-[1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-4-il]-piperacina de manera análoga al Ejemplo 178b. El producto se aisló en forma de sólido castaño claro. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,89 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 3,59 (s, 2H), 2,82 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,59-2,70 (m, 8H), 2,45 (m, 4H), 2,27 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,80 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 1,34 (m, 2H), 1,51 (m, 3H),

45 886c) El compuesto base se preparó a partir de 7-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y N-[2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida, de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 140 °C. El producto se aisló en forma de sólido blancuzco (10 mg, 9%). LCMS (m/e) 645 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,95 (m, 1H), 3,38-2,82 (m, 8H), 2,94-3,02 (m, 8H), 2,67-2,77 (m, 8H), 2,33 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,15-1,44 (m, 8 H).

50 Ejemplo 887. (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-{7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

55 El compuesto base se preparó a partir de 7-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida, de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 140 °C. El producto se aisló en forma de sólido curtido (33 mg, 40%). LCMS (m/e) 605 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 17 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,79 (t, 1H, J = 8,08 Hz), 6,33 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,37 (t, 1H, J = 8,33 Hz), 3,06 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,90-2,60 (m, 12H), 2,49-2,38 (m, 5H), 2,27 (s, 4H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,79 (d, 2H, J = 11 Hz), 1,63 (d, 1H, J = 9,35 Hz), 1,51 (q, 2H, J = 11 Hz), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 888. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

5 888a) 1-Metil-4-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperacina se preparó a partir de 2-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona y 1-metil piperacina de manera similar al Ejemplo 178a. El producto se aisló en forma de sólido marrón.

10 888b) 7-(4-Metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina se preparó a partir de 1-Metil-4-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperacina de manera similar al Ejemplo 178a. El producto se aisló en forma de aceite oscuro que solidificó. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,91 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 3,63 (m, 1H), 2,54-2,75 (m, 6H), 2,31-2,45 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,37 (m, 2H).

15 888c) El compuesto base se preparó a partir de 7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida, de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 140 °C. El producto se aisló según la sal TFA (19 mg, 15%). LCMS (m/e) 562 (M+H); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 15 Hz), 7,37 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 6,98 (br s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,38 (m, 5H), 2,94 (s, 7H), 2,74 (s, 6H), 2,06 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,18-1,39 (m, 8H).

20 Ejemplo 889. 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolina-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

25 El compuesto base se preparó a partir de 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sal TFA (45 mg, 52%). LCMS (m/e) 587 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,53 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 8,34, 7,58 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,58, 7,83 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 4,19 (br s, 4H), 3,99 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 3,71 (t, 2H, J = 11,9 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, J = 7,07, 14,1 Hz), 2,76 (t, 1H, J = 12,8 Hz), 2,65 (s, 6H), 2,38 (dd, 4H, J = 12,6 Hz), 1,46 (p, 2H, J = 11,6 Hz).

30 Ejemplo 890. 2-{5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

35 El compuesto base se preparó a partir de 7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sal TFA (74,6 mg, 90%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,90 (br s, 2H), 9,65 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,50 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,94 (m, 6H), 3,61-3,72 (m, 4H), 2,92 (s, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,43 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

40 Ejemplo 891. 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-fenilo)-N*2*-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina

45 El compuesto base se preparó a partir de 7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sal TFA (38,2 mg, 42%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,87 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 6,89 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,4-3,62 (m, 7H), 2,96 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,69-2,83 (m, 5H), 2,42 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

50 Ejemplo 892. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

55 El compuesto base se preparó a partir de 7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sal TFA. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,31 (d, 2H, J = 8,84 Hz), 5,57 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,38 (t, 1H, J = 8,84 Hz), 3,06 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,65-2,83 (m, 5H), 2,60 (m, 5H), 2,47 (m, 5H), 2,28 (s, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,64 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 1,41 (m, 2H).

60 Ejemplo 893. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

65 El compuesto base se preparó a partir de [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetonitrilo y 1-metil-4-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperacina, de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 130 °C. El producto se aisló en forma de sal curtida de TFA colorida (31 mg, 26%). LCMS (m/e) 518; ¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ 8,26 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 4,09 (m, 1 H), 3,31 (m, 2H), 3,14 (m, 6H), 2,59-2,90 (m, 11 H), 2,26 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

5 Ejemplo 894. 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-N*2*-(1-metoxi-. 7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina

10 El compuesto base se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina y 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 130 °C. El producto se aisló en forma de espuma verdosa marrón (23,4 mg, 18%). LCMS (m/e) 595 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,26 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,54 (m, 2H), 3,90 (m, 7H), 3,72 (m, 7H), 3,33 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,84 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 2,58-2,69 (m, 6H), 2,37 (t, 1H, J = 12,1 Hz), 2,13 (m, 2H), 1,41 (m, 2H).

15 Ejemplo 895. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

20 895a) (2-Metoxietil)-(2-metoxi-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)amina se preparó a partir de 2-metoxi-3-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona y 2-metoxietilamina de manera análoga al Ejemplo 881a. El producto se aisló en forma de película marrón. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,53 (t, 1H, J = 14 Hz), 3,37 (s, 6H), 2,83-2,92 (m, 5H), 2,71 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

25 895b) 3-Metoxi-N*7*-(2-metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina se preparó a partir de (2-metoxietil)-(2-metoxi-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)amina de manera análoga al Ejemplo 881b.

30 895c) El compuesto base se preparó a partir de N(7)-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se preparó en forma de sal TFA (16,6 mg, 21%). LCMS (m/e) 567 (M+H); 1H NMR(400 MHz, CDCl₃) 9,89 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,67 (s, 5H), 3,36 (m, 5H), 3,19 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,61-2,86 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,08 (d, 1H, J = 11,37 Hz), 1,85 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 1,72 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).

35 Ejemplo 896. N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

40 El compuesto base se preparó a partir de N(7)-(2-metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sal TFA blanca (17,8 mg, 23%). LCMS (m/e) 567 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,30 (s, 1H), 8,92 (br s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,20 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,79 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 1,26-1,59 (m, 4H), 1,04 (m, 2H).

45 Ejemplo 897. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

50 El compuesto base se preparó a partir de N(7)-(2-Metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida, de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 130 °C. El producto se aisló en forma de sal TFA blanca (20,5 mg, 20%). LCMS (m/e) 527 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,63 (br s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 8,99 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 8,45 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,83 (s, 4H), 3,72 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,69-2,85 (m, 5H), 2,54 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 2,38 (m, 2H), 2,06 (d, 1H, J = 9,09 Hz), 1,63 (m, 3H), 1,52 (d, 1H, J = 9,09 Hz).

55 Ejemplo 898. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

60 El compuesto base se preparó a partir de N(7)-(2-Metoxi-etilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptene-2,7-diamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida en el Ejemplo 897. El producto se aisló en forma de sal TFA blanca (18,9, 18%). LCMS (m/e) 527 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,23 (br s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,63-2,83 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,17 (d, 2H, J = 8,59 Hz), 1,60 (m, 4H).

65 Ejemplo 899. 2-{5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

El compuesto base se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida y 7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló como mezcla racémica en forma de sal TFA. (22,9 mg, 16%). LCMS (m/e) 538 (M+H); 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,9,29 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,48 Hz), 3,92 (m, 5H), 2,93 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (d, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,60 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 900. 5-Cloro-N*2*-(1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 179 calentado a 140 °C. El producto se aisló en forma de sal TFA (41 mg, 46%). LCMS (m/e) 613 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13,02 (br s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 7,33 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 4,02 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,78-3,16 (m, 6H), 2,39-2,49 (m, 3H), 1,83 (m, 4H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 901. 5-Cloro-N*2*-(1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sal TFA (16 mg, 21%). LCMS (m/e) 546 (M+H); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,5 (br s, 1H), 11,7 (d, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,85 (m, 3H), 7,44 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 7,83), 7,07 (t, 1H, J = 8,08 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,54 (s, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (m, 3H), 3,35 (t, 2H, J = 11 Hz), 2,94-3,18 (m, 2H), 2,83 (t, 1H, J = 11 Hz), 2,38-2,53 (m, 3H), 1,41-1,59 (m, 2H).

Ejemplo 902. 3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-azepan-2-ona

El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-azepan-2-ona de manera análoga al Ejemplo 179 calentado a 140 °C. El producto se aisló como mezcla de diastereómeros tal como la sal TFA (49 mg, 20%). LCMS (m/e) 515 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 12,6 (br s, 2H), 11,00 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,47 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,02 (br s, 8H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,33 (m, 6H), 2,91-3,18 (m, 8H), 2,79 (t, 2H), 2,39 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,80-1,95 (4H), 1,21-1,55 (m, 10 H).

Ejemplo 904. (1S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico 2-metoxi-etilo éster

El compuesto base se elaboró como subproducto a partir de una preparación a gran escala del Ejemplo 882. El producto se aisló en forma de sal TFA con diastereómero único (66 mg, 0,2%). LCMS (m/e) 598 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,93 (br s, 1H), 9,54 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 7,78 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,22 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,28 (t, 1H, J = 8,09 Hz), 4,14 (m, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (t, 1H, J = 11,6 Hz), 3,46 (m, 3H), 3,35 (t, 2H, J = 10,6 Hz), 3,24 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,94-3,1 (m, 4H), 2,82 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 2,49 (m, 3H), 2,32 (d, 1H, J = 9,85 Hz), 1,78 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,52 (septuplet, 2H, J = 11 Hz).

Ejemplo 905. (1S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico 2-metoxi-etilo éster

El compuesto base se elaboró como subproducto a partir de una preparación a gran escala del Ejemplo 882. El producto se aisló en forma de TFA con diastereómero único (56 mg, 0,2%). LCMS (m/e) 598 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,61 (br s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 7,07 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,30 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,01 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), 3,54-3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,13-2,90 (m, 5H), 2,80 (t, 1H, J = 11,6 Hz), 2,69 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 2,37-2,51 (m, 3H), 1,91 (d, 1H, J = 9,34 Hz), 1,60 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 1,47 (m, 2H).

Ejemplo 906. 1-[2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonil]-pirrolidin-3-ol

El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y 1-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidin-3-ol de manera análoga al Ejemplo 179 calentado a 130 °C. El producto se aisló como mezcla de diastereómeros tal como las sales TFA (98 mg, 68%). 1H NMR δ 12,54 (br s, 2H), 10,74 (br s, 1H), 10,70 (br s, 1H), 10,10 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 8,144 (t, 2H, J = 8,08 Hz), 7,96 (s, 2H), 7,91 (d, 2H, J = 7,08 Hz), 7,39 (t, 2H, J = 7,57 Hz), 7,29 (m, 4H), 6,88 (dd, 2H, J = 3,28, 17,08 Hz), 4,40 (s, 2H), 3,99

(s, 10H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,39 (m, 8H), 3,33-3,17 (m, 6H), 3,18 (d, 2H, J = 11,12 Hz), 3,1-2,92 (m, 6H), 2,80 (t, 2H, J = 11,37 Hz), 2,34-2,49 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

5 Ejemplo 907. 2-{5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

10 907a) A una solución agitada de 1-Metoxi-2,3-dimetil-benceno (10,00 g, 0,07343 mol) en tetracloruro de carbono (100 g, 1 mol), se agregó N-bromosuccinimida (39,2 mL, 0,220 mol) y peróxido de benzoilo (0,2 g, 0,0007 mol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. El HPLC indicó la formación de diversos productos nuevos (productos de brominación mono y di). Se agregó NBS (1 equiv.) y peróxido de benzoilo (0,1 equiv) a la mezcla y se calentó a reflujo. El perfil de la reacción no exhibió material de partida restante, sin embargo se notó la presencia de varios productos, inclusive los productos tribrominados deseados. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó la succinimida mediante filtración. El filtrato se concentró in vacuo. 1H NMR de la mezcla de reacción bruta presentó 1-bromo-2,3-bis-bromometil-4-metoxi-benceno e impurezas. Debido a la dificultad inherente de la separación de productos de otras especies bromonominadas, se prosiguió con el avance de la mezcla en estado bruto. 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,66 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 1,06 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 3H). (Y. Goldberg et al, J. Org. Chem., 1992, 57, 6374-6376)

20 907b) A una suspensión agitada de tetra-n-butilamonio yoduro (1,2 g, 0,0032 mol) en 0,6 M de bicarbonato de sodio en agua (43 mL) y cloruro de Metileno (5 mL, 0,08 mol), se añadió una solución de ácido 3-oxopentanodioico, éster dietílico (1,3 mL, 0,0070 mol) y 1-bromo-2,3-bis-bromometil-4-metoxi-benceno (2,01 g, 0,00539 mol) en cloruro de metileno (5 mL, 0,08 mol) gota por gota. La mezcla de reacción bifásica se agitó enérgicamente durante la noche, momento en que la mezcla cambió de color, de amarillo pálido a naranja. La mezcla de reacción se enfrió con cloruro de amonio y extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentró in vacuo para producir una mezcla de diastereómeros. 1-bromo-4-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-6,8-ácido dicarboxílico dietil éster en estado bruto, se empleó sin mayor purificación en la siguiente fase.

30 907c) Una solución agitada de 1-bromo-4-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-6,8-ácido dicarboxílico dietil éster (3) (102 g, 0,247 mol) en etanol (2000 mL, 30 mol) y 1 M de hidróxido de potasio acuoso (1300 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó HCl para templar la reacción y se extrajo el producto con cloruro de metileno, lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo para producir 1-Bromo-4-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona en forma de sólido curtido naranja claro. La materia se purificó mediante cromatografía ISCO utilizando acetato de etilo/hexano (25-50%) para generar el producto deseado en forma de sólido curtido naranja pálido (58 g, 87% de rendimiento); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,44 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 9,09 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,57 (m, 4H).

40 907d) A una solución agitada de 1-bromo-4-metoxi-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona, (20,0 g, 0,0743 mol) en ácido sulfúrico (200 mL, 4 mol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó nitrato de potasio (7,89 g, 0,0780 mol) en porciones. Nota: Al agregar nitrato de potasio en exceso, se observa una substitución ipso del bromuro. Luego de agitar durante ~15 minutos, se eliminó una alícuota y el análisis de HPLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla se vertió sobre agua congelada. Se formó un sólido gomoso que disolvió en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se eliminó la capa de agua. La fase orgánica se lavó con bicarbonato acuoso saturado y agua, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo a un sólido naranja. El producto se purificó mediante cromatografía ISCO sobre gel de sílice (columna de 350 g) utilizando hexano-acetato de etilo (10-100%). La fracciones correspondientes al producto se combinaron y concentraron in vacuo para generar 4-Bromo-1-Metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-7-ona (18 g, 77%) en forma de sólido naranja. 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8,04 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,64 (m, 4H).

50 907e) A una solución de 4-bromo-1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona (2,00 g, 0,00637 mol) y piperidin-3-ol (6 g, 0,06 mol) en cloruro de metileno (100 mL, 2 mol) a temperatura ambiente, se agregó ácido acético (4 mL, 0,06 mol) gota por gota. Se agregaron cribas moleculares (2 equivalentes de masa) a la mezcla de reacción y se calentaron los contenidos a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego a 0 °C en baño de hielo. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (7 g, 0,03 mol) en una porción en forma de sólido. Se continuó agitando la mezcla de reacción a 0 °C durante una hora, luego se calentó a temperatura ambiente por 4 horas. La preparación involucró el enfriamiento mediante agua, ajuste del pH a 8-10 con 10 N NaOH (acuoso) y extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró in vacuo a un aceite oscuro. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ISCO sobre gel de sílice (columna de 40 g) utilizando cloruro de metileno/metanol con 5% de hidróxido de amonio. Las fracciones correspondientes al producto (fracciones polares) se combinaron y la concentración originó 1-(1-metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol en forma de aceite marrón. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,47 (m, 3H), 2,88 (t, 1H, J = 11 Hz), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,26-1,39 (m, 2H).

65

- 907f) El aceite marrón se disolvió en etanol (40 mL, 0,7 mol;) y se colocó en una botella Parr, la cual se llenó con argón. Se agregó cuidadosamente 10% de paladio sobre carbono (100 mg) al matraz y se evacuaron los contenidos y colocaron bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla de reacción se agitó durante ~54 horas. Nota: La reducción de nitro es veloz, la debrominación no lo es. Se filtró la mezcla a través de celita y se lavó la torta que contenía celita con etanol. El filtrato se concentró in vacuo para producir 1-(2-amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol en forma de sólido curtido (1,4 g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,63 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 5,42 (br s, 1H), 4,68 (br s, 2H), 4,03 (br s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,16-3,36 (m, 8H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,2402,39 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 3H).
- 907g) El compuesto base se preparó a partir de [A] 1-(2-amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de mezcla de diastereómeros tal como las sales TFA (54,3 mg, 25%). LCMS (m/e) 601 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,52 (s, 1 H), 10,04 (m, 2H), 8,70 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, 1 H, J = 7,58 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 7,83 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,33 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 4,25 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,26-1,56 (m, 4H).
- Ejemplo 908. 1-(2-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol
- El compuesto base se preparó a partir de 1-(2-amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol y 2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de mezcla de diastereómeros tal como la sal TFA (69,9 mg, 70%). LCMS (m/e) 627 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10,02 (br s, 2H), 10,91 (br s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,41 (t, 1H, J = 8,34 Hz), 7,30 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 4,19-4,28 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,44-3,61 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,78- 2,98 (m, 4H), 2,45 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 5H), 1,40-1,60 (m, 3H).
- Ejemplo 909. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida
- El compuesto base se preparó a partir de 1-(2-amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 130 °C. El producto se aisló como mezcla de diastereómeros tal como las sales TFA (30 mg, 20%). LCMS (m/e) 553 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (brs, 1H), 9,18 (br s, 1 H), 8,87 (br s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,36 (m, 1 H), 6,24 (m, 1H), 1,2-4,19 (complejo m, 27 H).
- Ejemplo 910. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida
- El compuesto base se preparó a partir de 1-(2-amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 130 °C. El producto se aisló como mezcla de diastereómeros tal como las sales TFA (23 mg, 16%). LCMS (m/e) 553 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (br s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,02 (t, 1H, J = 7,84, Hz), 6,37 (m, 1H), 6,25 (m, 1 H), 3,97 (t, 1H, J = 7,33 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,12-3,34 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 4H), 2,64-2,78 (m, 2H), 2,2-2,54 (m, 6H), 2,02 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,28-1,68 (m, 5H).
- Ejemplo 911. 2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 911a) 1-(1-Metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-4-metilpiperacina se preparó a partir de 1-metoxi-2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona y 1-metilpiperacina de manera similar al Ejemplo 907e. El producto se aisló en forma de película marrón.
- 911b) 1-Metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina se preparó a partir de 1-(1-Metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-4-metil-piperacina de manera análoga al Ejemplo 907f. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,71 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,36 (m, 3 H), 3,01 (br s, 5H), 2,76 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 1,38 (m, 2H),
- 911c) El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 179 calentando a 130 °C. El producto se aisló en forma de sal TFA (97 mg, 31%). LCMS (m/e) 600 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,34 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,5-3,64 (m, 9H), 2,99 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,37-2,54 (m, 3H), 1,50 (m, 2H)

Ejemplo 912. 2-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

5 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de mezcla de diastereómeros tal como la sal TFA. (28,8 mg, 10%). LCMS (m/e) 592 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,05 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 6,72 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,46 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 3H), 2,03-2,11 (m, 4H), 1,87 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 1,74 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 1,17-1,57 (m, 7H).

Ejemplo 913. 1-{2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il}-piperidin-3-ol

15 El compuesto base se preparó a partir de 1-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de mezcla de diastereómeros. Sal TFA verde amarilla (64,4 mg, 20%). LCMS (m/e) 609 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,2 (br s, 1H), 10,78 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 9,10 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,63 (s, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,94 (s, 8H), 3,71 (s, 3H), 3,43-3,59 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,77-3,00 (m, 4H), 2,36-2,54 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,38-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 914. 5-Cloro-N²*-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

25 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de sal TFA de racemato. (79 mg, 26%). LCMS (m/e) 599 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10,57 (br s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,08 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,66 (br s, 7H), 3,55 (m, 3H), 3,20 (m, 1H, J = 6,82 Hz), 2,99 (dd, 1H, J = 7,07, 14,65 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,38-2,52 (m, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,31 (d, 6H, J = 6,82 Hz).

Ejemplo 915. 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolina-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

35 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló como mezcla racémica en forma de sal TFA (12,5 mg, 6%). LCMS (m/e) 537,12 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13,8 (br s, 1H), 12,29 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,16 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,45 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,03 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,94-3,05 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,36-2,52 (m, 4H), 1,4-1,58 (m, 3H).

Ejemplo 916. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

45 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de manera análoga al Ejemplo 179. El producto se aisló en forma de diastereómero único (21,7 mg, 7%). LCMS (m/e) 552 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,74 (s, 1H), 9,13 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,34), 6,90 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,30 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,00 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,42-3,58 (m, 8H), 3,08 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 6H), 2,10 (d, 1H, J = 10 Hz), 1,59 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 917. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

55 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida de la misma manera a la indicada en el Ejemplo 916 para proporcionar un diastereómero único en forma de sal TFA (12,6 mg, 4%). LCMS (m/e) 552 (M+H); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,98 (s, 1H), 9,26 (d, 1H, J = 7,07 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,58 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,39-3,62 (m, *H), 3,03 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,38 (m, 5H), 1,53 (d, 1H, J = 9,34 Hz), 1,45 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 921: 2-[2-[1-(2-Metoxietil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida

5 El compuesto base se preparó a partir de 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 7-amino-1-(2-metoxietil)-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepina-2-ona de manera análoga al Ejemplo 195 (microondas: 120 °C, 90 minutos) para permitir un sólido blanco (29 mg, 47%). Mp: 73-6 °C. LCMS (m/e) 529 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,90 (s, 1H), 8,44 (d, J=9 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,20 (br s, 1H), 4,00 (br m, 2H), 3,57 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,04 (d, J=5 Hz, 3H), 2,67 (br m, 2H), 2,31 (t, J= 5 Hz, 2H), 2,13 (br m, 2H).

10 Ejemplo 922: 2-[2-[3-(2-Metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino]-3,N-dimetilbenzamida

15 El compuesto base se preparó a partir de 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-pirimidina-4-ilamino)-3,N-dimetil-benzamida y 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina de manera análoga al Ejemplo 195 para permitir un sólido blanco (29 mg, 47%). Mp: 73-6 °C. LCMS (m/e) 529 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,10 (s, 1 H), 6,99 (br s, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,88 (d, J=5 Hz, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (t, J= 5 Hz, 2H), 2,70-2,63 (m, 6H), 2,23 (s, 3H).

20 Ejemplo 923: N-Metil-2-[2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina-4-ilamino]-benzamida

25 El compuesto base se preparó a partir de 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina, de manera análoga al Ejemplo 195 (microondas: 120 °C, 60 minutos) para permitir un sólido blancuzco (35 mg, 86%). Mp: 158-62 °C. LCMS (m/e) 541 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,85 (s, 1H), 8,45 (d, J=9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,50 (d, J= 7 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,27 (br s, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,90-2,50 (m, 7H), 2,17 (m, 2H), 1,80-1,35 (m, 4H).

30 Ejemplo 924: N(2)-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-N(4)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-5-trifluorometilpirimidina-2,4-diamina

35 2,4-Dicloro-5-trifluorometilpirimidina (124 mg, 0,571 mol), 2-metoxi-4-morfolina-4-il-feniloamina (104 mg, 0,499 mol) y N,N-diisopropiloetilamina (97 mg, 0,75 mol) se disolvieron en 3 mL de alcohol isopropílico y agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y los orgánicos se disolvieron en diclorometano. La solución de diclorometano se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, secó (sulfato de sodio) y concentró. La cromatografía ISCO permitió (0,75% MeOH:diclorometano) una mezcla inseparable de ambos regioisómeros posibles (211 mg). Esta mezcla (30 mg) se puso en microondas (130°C, 3 horas) junto con 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (16 mg, 0,084 mol) y 10-ácido camforsulfónico (22 mg, 0,095 mol) en alcohol isopropílico (3 mL). Ya en refrigeración, la mezcla se concentró y los orgánicos se extrajeron en diclorometano. La solución de diclorometano se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, secó (sulfato de sodio) y concentró. La cromatografía ISCO (gradiente de elución: 1 a 10% MeOH:diclorometano) permite el compuesto base; un sólido blanco (20 mg, 50%). Mp: 167-70 °C. LCMS (m/e) 543 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 8,06 (d, J=9 Hz, 1H), 7,55 (br s, 2H), 7,36 (s, 1 H), 7,22 (br s, 1H), 7,10 (d, J=9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (br s, 1 H), 3,90 (m, 7H), 3,15 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 6H), 1,20 (d, J=7Hz, 3H).

45 Ejemplo 926: 3-Fluoro-2-[2-[1-(2-metoxi-etilo)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

50 El compuesto base se preparó a partir de 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida y 8-amino-1-(2-metoxietil)-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepina-2-ona de manera análoga al Ejemplo 195 (microondas: 120 °C, 2 hora) para permitir un sólido blanco (30 mg, 50%). Mp: 142-4 °C. LCMS (m/e) 547 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,03 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,01 (br s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,94 (d, J=5 Hz, 3H), 2,66 (br m, 2H), 2,23 (br s, 2H).

55 Ejemplo 927: {3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo

60 El compuesto base se preparó a partir de [3-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-fenoxi]acetónitrilo y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina de manera análoga al Ejemplo 195 (microondas: 130 °C, 2 horas) para permitir una espuma blanca (30 mg, 40%). Mp: 104-6°C. LCMS (m/e) 449 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,76 (d, J=6 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 6H), 1,12 (t, J=7 Hz, 3H).

65 Ejemplo 928: {2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo

5 El compuesto base se preparó a partir de [2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-fenoxi]acetonitrilo y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina de manera análoga al Ejemplo 927 (microondas: 120 °C, 2 horas) para permitir un sólido blanco (17 mg, 22%). Mp: 153-6 °C. LCMS (m/e) 449 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,46 (d, J=9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, J=8 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,71-2,55 (m, 6H), 1,14 (t, J=7 Hz, 3H).

Ejemplo 929: 4-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metoxi-N-propilo-benzamida

10 2,4,5-TriCloropirimidina (1,0g, 5,4 mol), 4-amino-3-metoxi-N-propilobenzamida (778 mg, 3,74 mol) y N,N-diisopropiloetilamina (1,19g, 9,21 mol) se combinaron en isopropanol (40 mL) y reaccionaron en un microondas durante 5 ½ horas. 4-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-N-propilobenzamida que se formaba como sólido amarillo (1,33 g, 71%) se aisló mediante filtración. Una cantidad pequeña de esta materia (50 mg, 0,01 mol) se combinó con 7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (35 mg, 0,14 mol) y 10-ácido camforsulfónico (36 mg, 0,15 mol) en isopropanol (3 mL) a la cual se agregó 0,05 mL de agua. Se calentó la mezcla en un microondas (130 °C) durante 3 horas y se concentró en refrigeración. Los orgánicos se extrajeron en diclorometano, el cual se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y posteriormente se secó (sulfato de sodio). La concentración seguida de cromatografía ISCO (gradiente de elución: 1 a 10% MeOH:diclorometano) permitió

15 4-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metoxi-N-propilo-benzamida en forma de sólido blanco (58 mg, 70%). Mp: 193-7°C (dec). LCMS (m/e) 565 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,58 (d, J=8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,57 (s, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,03 (t, J=7 Hz, 3H).

25 Ejemplo 930: {2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi}-acetonitrilo

30 El compuesto base se preparó a partir de [2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-fluorofenoxi]-acetonitrilo y 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepina-2-ona de manera análoga al Ejemplo 927 para permitir una espuma amarilla (37 mg, 48%). Mp: 142-8 °C. LCMS (m/e) 481 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, J=8 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,96 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).

35 Ejemplo 931: (2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi)-acetonitrilo

40 El compuesto base se preparó a partir de [2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-fluorofenoxi]-acetonitrilo y 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina de manera análoga al Ejemplo 930 para permitir una espuma amarilla (48 mg, 55%). Mp: 68-74 °C. LCMS (m/e) 497 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,07 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09-6,94 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 8H).

45 Ejemplo 932: 2-(7-Metoxi-8-{4-[2-(propano-2-sulfonyl)-feniloamino]-5-trifluorometil-pirimidina-2-ilamino}-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

50 2,3-Dicloro-5-trifluorometilpirimidina (892 mg, 4,11 mol), 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetilacetamida (1,00 mg, 3,6 mol) y N,N-diisopropiloetilamina (699 mg, 5,41 mol) se combinaron en isopropanol (17 mL) y agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y los orgánicos se extrajeron en diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, secó (sulfato de sodio) y concentró. Una cromatografía de fase reversa (Gilson) empleando gradiente de elución (20-55% acetoneitrilo: agua) permitió (en orden de elución): 2-[7-(2-Cloro-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il]-N,N-dimetilacetamida (453 mg, 27%) y 2-[7-(4-Cloro-5-trifluorometilpirimidina-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il]-N,N-dimetilacetamida (458 mg, 28%). El segundo compuesto (60 mg, 0,01 mol) se combinó con 2-(propano-2-sulfonyl)feniloamina (29 mg, 0,147 mol) y 10-ácido camforsulfónico (48 mg, 0,207 mol) en isopropanol (3 mL) a la cual se agregó 0,01 mL de agua. La mezcla se calentó a 180°C en un microondas durante tres horas. Se le permitió a la reacción enfriarse y concentrarse. Los orgánicos se extrajeron en diclorometano, el cual posteriormente se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio) y concentró. La cromatografía ISCO (gradiente de elución: 1 a 5% MeOH:diclorometano) permitió el compuesto base en forma de goma marrón (4 mg, 4%). LCMS (m/e) 621 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,46 (s, 1H), 8,53 (d, J=8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (d, J=8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,31 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (m, 4H), 1,32 (d, J=7 Hz, 3H).

65 Ejemplo 933: (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Dimetilcarbamoylmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

(1S,2S,3R,4R)-3-Aminobiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida sal ácida trifluoroacética (403 mg, 1,51 mol) se combinó con bicarbonato de sodio (369 mg, 4,40 mol) en una mezcla de metanol (66 mL) y agua (33 mL). Se agregó 2,4-Dicloro-5-trifluorometilpirimidina (318 mg, 1,46 mol) y se agitó la reacción durante varios minutos. Se añadió isopropanol (20 mL) para contribuir a la solubilidad y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La reacción se concentró y se extrajeron los orgánicos en diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, secó (sulfato de sodio) y concentró. Una cromatografía de fase reversa (Gilson) empleando gradiente de elución (30-60% acetoniitrilo: agua) permitió dos regioisómeros (en orden de elución): (1S,2S,3R,4R)-3-(2-Cloro-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (221 mg, 45%) y (1S,2S,3R,4R)-3-(4-Cloro-5-trifluorometilpirimidina-2-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (180 mg, 37%), los cuales se aislaron en forma de espuma blanca.

El regioisómero anterior (40 mg, 0,10 mol) se combinó con 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetilacetamida (37 mg, 0,132 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (25 mg, 0,132 mol) en isopropanol (3 mL) y se calentó a 120 °C durante una hora en un microondas. Ya en refrigeración, la mezcla de reacción se concentró. Los orgánicos se extrajeron en diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, secó (sulfato de sodio) y concentró. Una cromatografía ISCO sobre gel de sílice (gradiente de elución: 1-20% metanol:diclorometano) seguido de cromatografía ISCO sobre gel de sílice a base de amina (gradiente de elución: 1-3% metanol:diclorometano) permitió el compuesto base en forma de espuma blanca (52 mg, 80%). Mp: 133-5 °C. LCMS (m/e) 574 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,32 (m, 2H), 5,59 (br s, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (m, 5H), 2,71 (m, 4H), 2,50 (d, J= 8 Hz, 1H), 2,22 (d, J= 9 Hz, 1H), 1,62 (m, 1H).

Ejemplo 934: (1S,2S,3R,4R)-3-{2-[3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

El compuesto base se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2-Cloro-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida y 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina de manera análoga al Ejemplo 933 para permitir un sólido amarillo (41 mg, 70%). Mp: 125-7 °C. LCMS (m/e) 517 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,13 (s, 1H), 7,48 (d, J=8 Hz, 1H), 7,37-7,17 (m, 3H), 7,05 (d, J=8 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 6,85 (br s, 1H), 6,63 (br s, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,84 (m, 5H), 3,76 (m, 6H), 2,45 (d, J=8 Hz, 1H), 2,20 (d, J=8 Hz, 1H), 1,62 (d, J=8 Hz, 1H).

Ejemplo 935: (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(7-Morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

El compuesto base se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2-Cloro-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida y 7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina de manera análoga al Ejemplo 933 para permitir un sólido blanco (41 mg, 60%). Mp: 196-9 °C. LCMS (m/e) 543 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19-7,06 (m, 3H), 6,34 (m, 2H), 5,57 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,07 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,76-2,54 (m, 7H), 2,46 (d, J=8 Hz, 1H), 2,21 (d, J=9 Hz, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,63 (d, J=9 Hz, 1H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 936: 7-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

7-Amino-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (292 mg, 1,52 mol) se combinó con 2,4,5-tricloropirimidina (279 mg, 1,52 mol) y N,N-diisopropiletamina (294 mg, 2,28 mol) en isopropanol (5 mL) y se calentó a 120 °C durante una hora en un microondas. El sólido amarillo obtenido se aisló mediante filtración, se lavó con isopropanol limpio y secó al vacío para permitir 7-(2,5)-dicloropirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (350 mg, 68%) en forma de sólido amarillo.

Esta materia (50 mg, 0,1 mol) se combinó con 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (34 mg, 0,155 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (28 mg, 0,162 mol) en isopropanol (3 mL) y se calentó a 120 °C en microondas durante 90 minutos. Se le permitió a la reacción enfriarse, concentrarse y se extrajeron los orgánicos en diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, secó (sulfato de sodio) y concentró. La cromatografía ISCO (gradiente de elución: 1 a 10% metanol:diclorometano) permitió el compuesto base en forma de sólido amarillo (52 mg, 70%). Mp: 206-7 °C. LCMS (m/e) 523 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,40 (s, 1H), 8,64 (d, J=9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J=7 Hz, 3H), 7,08 (d, J=8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, J=9 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,82-2,66 (m, 6H).

Ejemplo 937: 2-{7-[5-Cloro-4-(7-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il}-N,N-dimetilacetamida

De manera análoga al Ejemplo 936, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetilacetamida se vinculó con 7-(2,5)-dicloropirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona para permitir el compuesto base en forma de sólido blanco (50 mg, 60%). Mp: 202-3 °C. LCMS (m/e) 581 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,36 (s, 1H), 8,69 (d, J=9 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (d, J=9 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,94-2,56 (m, 8H).

Ejemplo 938 y Ejemplo 939: 7-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y 7-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

De manera análoga al Ejemplo 936, 7-(2,5)-dicloropirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona se vinculó con 7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina contaminado con (veinte por ciento aproximado) 2-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol (un subproducto de la fase reductiva de aminación anterior) para permitir dos compuestos enumerados en orden de elución a partir del gel de sílice:

7-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona: (10 mg, 20%). Mp: 271-3 °C. LCMS (m/e) 480 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,40 (s, 1H), 8,64 (d, J=9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (d, J=8 Hz, 1H), 6,93 (d, J=9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,59 (m, 2H).

7-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona: (42 mg, 70%). Mp: 275-7 °C. LCMS (m/e) 549 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,40 (s, 1H), 8,66 (d, J=9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,11 (d, J=8 Hz, 1H), 6,94 (d, J=9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,58 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 940 y Ejemplo 941: Diastereómeros de (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

1-Metoxi-5,7,8,9-tetrahidrobenzociclohepten-6-ona (5,29g, 27,8 mol) se combinó con morfolina (2,66 g, 30,6 mol) en tetrahidrofurano (200 mL) y agitó a temperatura ambiente por diez minutos. Se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (8,25 g, 38,9 mol) y ácido acético (1,58 mL, 27,8 mol) y se agitó la mezcla durante dos días. Luego se agregó 10% adicional de morfolina, borohidruro y ácido acético y se continuó con la agitación por otras 24 horas. La reacción se concentró y los orgánicos se extrajeron en diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado seguido de agua. Luego se concentraron los orgánicos y se sometieron a purificación mediante cromatografía ISCO (gradiente de elución: 1-10% metanol:diclorometano) para permitir un sólido blanco (5,92 g, 81%) - 4-(1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-morfolina, el cual se utilizó en la fase siguiente sin mayor purificación.

El producto obtenido de aminación reductora nombrado anteriormente (5,46 g, 20,87 mol) se disolvió en acetonitrilo seco (35 mL) y ácido trifluoroacético (30 mL) y se enfrió a -5°C. Se añadió nitrato de potasio (2,11 g, 20,9 mol) en una porción y se agitó la mezcla durante tres horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se vertió en agua congelada y se extrajo con diclorometano. El extracto de diclorometano se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, secó (sulfato de sodio) y concentró. La cromatografía ISCO se efectuó en varios lotes (gradiente progresivo: 35 a 40 a 45 a 50 a 55 a 60% seguido de 100% de acetato de etilo:diclorometano) para permitir dos regioisómeros en orden de elución: 4-(1-Metoxi-4-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-morfolina (2,41 g, 38%) y 4-(1-Metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-morfolina (1,41 g, 22%).

El segundo isómero nitro, 4-(1-Metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-morfolina (1,51 g, 4,939 mol) se disolvió en etanol (100 mL) y se hidrogenizó sobre 10% de paladio sobre carbono (151 mg) a 50 psi utilizando un agitador de Parr por 3 horas. El paladio se eliminó mediante filtración y el etanol se concentró para permitir una espuma marrón la cual se purificó por medio de cromatografía ISCO (gradiente de elución: 2 a 8% metanol:diclorometano) para permitir 1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (830 mg, 61 %) en forma de sólido marrón.

El producto de la fase anterior (200 mg, 0,70 mol) se combinó con (1S,2S,3R,4R)-3-(2-Cloro-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (190 mg, 0,65 mol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (250 mg, 1,4 mol) e isopropanol (5 mL) y se calentó a 120 °C en microondas durante 2 horas. Luego de la refrigeración, la reacción se concentró y los productos brutos se purificaron posteriormente por medio de cromatografía ISCO (gradiente de elución: 1 a 10% metanol:diclorometano) seguido de cromatografía de fase reversa (Gilson, gradiente de elución: 10-30% acetonitrilo:agua) y luego por una segunda cromatografía empleando las condiciones mencionadas para permitir dos diastereómeros. Los diastereómeros obtenidos se encuentran enumerados por orden según su elución por medio de cromatografía en fase reversa. La configuración estereoquímica absoluta en relación a la morfolina no se ha determinado. Diastereómero 1: primer producto retirado de Gilson - (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida - 48 mg (14%)

de un sólido malva. Mp: 146-8 °C. LCMS (m/e) 539 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (d, J=8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,93 (d, J=8 Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,37 (t, J=8 Hz, 1H), 3,74 (m, 7H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (s, H), 2,96 (s, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,51 (d, J=8 Hz, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,26 (d, J=9 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (d, J=9 Hz, 1 H), 1,40 (m, 1H). Diastereómero 2: segundo producto retirado de Gilson - (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida - 65 mg (18%) de un sólido blanco. Mp: 148-51 °C. LCMS (m/e) 539 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (d, J=8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,03 (d, J=8 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,37 (t, J=8 Hz, 1H), 3,73 (m, 7H), 3,23 (m, 1H), 3,08 (s, H), 2,96 (s, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,50 (d, J=8 Hz, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,25 (d, J=9 Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (d, J=9 Hz, 1H), 1,34 (m, 1H).

Ejemplo 942 y Ejemplo 943: Diastereómeros de (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-metoxi-8-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

4-(1-Metoxi-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il)-morfolina (1,51 g, 4,94 mol) se disolvió en etanol (100 mL) y se hidrogenizó sobre 10% de paladio sobre carbono (151 mg) a 50 psi utilizando un agitador de Parr por 4 horas. El paladio se eliminó mediante filtración y el etanol se concentró para permitir una espuma marrón la cual se purificó por medio de cromatografía ISCO (gradiente de elución: 2 a 10% metanol:diclorometano) para permitir 4-metoxi-8-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (1,37 mg, 99 %) en forma de sólido marrón.

Este producto (100 mg, 0,40 mol) se combinó con (1S,2S,3R,4R)-3-(2-Cloro-5-trifluorometilpirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (97 mg, 0,32 mol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (120 mg, 0,72 mol) e isopropanol (3 mL) y se calentó a 120 °C en microondas durante 2 horas. Luego de la refrigeración, la reacción se concentró y los productos brutos se purificaron por medio de cromatografía en fase reversa (Gilson, gradiente de elución: 10-32% acetonitrilo:agua) y luego por una segunda cromatografía ISCO empleando las condiciones mencionadas para permitir dos diastereómeros. Los diastereómeros obtenidos se encuentran enumerados por orden según su elución por medio de cromatografía en fase reversa. La configuración estereoquímica absoluta en relación a la morfolina no se ha determinado.

Diastereómero 1: primer producto retirado de Gilson - (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-metoxi-8-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida - 51 mg (29%) de una espuma blancuzca. Mp: 133-5 °C. LCMS (m/e) 539 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,81 (s, 1H), 7,18 (d, J=9 Hz, 1H), 6,77 (d, J=9 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,48 (d, J=8 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 5,95 (br s, 1 H), 5,46 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,71 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,21 (d, J=9 Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,59 (d, J=9 Hz, 1H), 1,40-1,20 (m, 2H).

Diastereómero 2: primer producto retirado de Gilson - (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-metoxi-8-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida - 50 mg (28%) de una espuma blancuzca. Mp: 132-5 °C. LCMS (m/e) 539 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,79 (s, 1H), 7,21 (d, J=9 Hz, 1H), 6,77 (d, J=9 Hz, 1H), 6,55-6,40 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,64 (br s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (s, 4H), 3,40 (m, 1H), 3,24 (d, J=13 Hz, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,56 (m, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,22 (d, J=9 Hz, 1H), 2,0 (d, J=10 Hz, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,60 (d, J=9 Hz, 1H), 1,30 (m, 2H).

Ejemplo 944: 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (50 mg, 0,2 mol) y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (70 mg, 0,2 mol) de manera análoga al Ejemplo 936 para permitir una espuma blancuzca (81 mg, 80%). Mp: 171-4 °C. LCMS (m/e) 587 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,42 (s, 1H), 8,57 (d, J=8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, J=8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,88 (d, J=8 Hz, 1H), 3,74 (s, 7H), 3,23 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,12 (d, J=11 Hz, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,36 (m, 1H).

Ejemplo 945: 2-[5-Cloro-2-(4-metoxi-8-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

El compuesto base se preparó a partir de 4-metoxi-8-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamina (50 mg, 0,2 mol) y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (70 mg, 0,2 mol) de manera análoga al Ejemplo 944 para permitir una espuma blanca (49 mg, 50%). Mp: 196-8 °C. LCMS (m/e) 587 (M+1); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,60 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,80 (d, J=8 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J=9 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,81 (d, J=9 Hz, 1H), 6,70 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,59 (m, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,72 (m, 1H).

Ejemplo 946: 5-Cloro-N(2)-(4-metoxi-8-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

- 5 El compuesto base se preparó a partir de 4-metoxi-8-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamina (50 mg, 0,2 mol) y (2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-[2-(propane-2-sulfonil)-fenilo]-amina (70 mg, 0,2 mol) de manera análoga al Ejemplo 945 para permitir un sólido blanco (61 mg, 60%). Mp: 199-201 °C. LCMS (m/e) 586 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (d, J=8 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,30 (m, 7H).
- 10 Ejemplo 947: 5-Cloro-N(2)-(1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 15 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamina (50 mg, 0,2 mol) y (2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina (70 mg, 0,2 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blanca (98 mg, 90%). Mp: 105-6 °C. LCMS (m/e) 586 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,59 (s, 1H), 8,60 (d, J=8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, J=8 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8 Hz, 1H), 7,68 (t, J=8 Hz, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,89 (d, J=8 Hz, 1H), 3,75 (m, 7H), 3,22 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,33 (d, J=7 Hz, 3H).
- 20 Ejemplo 948: 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ácido benzóico isopropílico éster
- 25 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamina (50 mg, 0,2 mol) y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida (60 mg, 0,2 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma amarilla (45 mg, 40%). Mp: 117-20 °C. LCMS (m/e) 566 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,14 (s, 1H), 8,85 (d, J=8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J=8 Hz, 1H), 8,07 (d, J=8 Hz, 1H), 7,56 (t, J=8 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (t, J=8 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 3,75 (m, 7H), 3,25 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,42 (d, J=6 Hz, 6H).
- 30 Ejemplo 949: N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexilo]-metanosulfonamida
- 35 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamina (149 mg, 0,54 mol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida (204 mg, 0,60 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blanca (227 mg, 73%). Mp: 110-12 °C. LCMS (m/e) 579 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,96 (m, 2H), 7,31 (d, J=9 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8 Hz, 1H), 5,47-5,27 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,73 (m, 7H), 3,26 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,63 (br s, 1H), 1,42 (m, 4H).
- 40 Ejemplo 950: 7-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-4-(4-isopropilo-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona
- 45 El compuesto base se preparó a partir de 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (35 mg, 0,16 mol) y 7-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-4-(4-isopropilopiperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (70 mg, 0,2 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir un sólido blanco (60 mg, 60%). Mp: 190-2 °C. LCMS (m/e) 619 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,60 (s, 1H), 8,63 (d, J=8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,15-2,86 (m, 8H), 2,84-2,60 (m, 10H), 1,82 (m, 1H), 1,12 (d, J=6 Hz, 6H).
- 50 Ejemplo 951: 2-(7-[5-Cloro-4-[7-(4-isopropilo-piperazin-1-il)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 55 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetilacetamida (41 mg, 0,15 mol) y 7-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-4-(4-isopropilopiperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (60 mg, 0,1 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma curtida (79 mg, 80%). Mp: 78-80 °C. LCMS (m/e) 676 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,58 (s, 1H), 8,68 (d, J=9 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (d, J=9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,11-2,88 (m, 6H), 2,80-2,65 (m, 8H), 1,82 (m, 1H), 1,12 (d, J=6 Hz, 6H).
- 60 Ejemplo 952: 5-Cloro-N(4)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-N(2)-(1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina
- 65 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-6-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (50 mg, 0,2 mol) y (2,5-dicloropirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolina-4-il-fenilo)-amina (64 mg, 0,18 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blanca (95 mg, 88%). Mp: 122-4 °C. LCMS (m/e) 595 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,28 (d, J=9 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,91 (d, J=9 Hz, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,75 (m, 7H), 3,22 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,37 (m, 1H).

Ejemplo 953: 7-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-4-(4-isopropilo-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

- 5 El compuesto base se preparó a partir de 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol (40 mg, 0,20 mol) y 7-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-4-(4-isopropilopiperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (74 mg, 0,17 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir un sólido blancuzco (75 mg, 70%). Mp: 198-200 °C. LCMS (m/e) 635 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,55 (s, 1H), 8,67 (d, J=9 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (d, J=9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,92 (m, 5H), 2,82-2,64 (m, 11H), 1,13 (d, J=6 Hz, 6H).

Ejemplo 954: 5-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-1H-pirazola-3-ácido carboxílico amida

- 15 El compuesto base se preparó a partir de 5-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-2H-pirazola-3-ácido carboxílico amida (70 mg, 0,2 mol) y 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (57 mg, 0,256 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir un sólido curtido (66 mg, 60%). Mp: 208-10 °C. LCMS (m/e) 457 (M+1); ¹H-NMR (d₆-dms_o, 400 MHz) δ 10,08 (s, 1H), 9,73 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,16 (d, J=8 Hz, 1H), 3,70 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27-2,90 (m, 6H).

- 20 Ejemplo 955: 5-Cloro-N(2)-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-N(4)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirimidina-2,4-diamina

- 25 El compuesto base se preparó a partir de (2,5-dicloropirimidina-4-il)-(5-metil-2H-pirazola-3-il) amina (137 mg, 0,56 mol) y 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (124 mg, 0,56 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir un sólido blanco (110 mg, 46%). Mp: 198-9 °C. LCMS (m/e) 428(M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, J=8 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,93 (m, 4H), 2,82 (m, 7H), 2,33 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 956: (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

- 35 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-N(6)-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2,6-diamina (200 mg, 0,8 mol) y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida (290 mg, 0,76 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir un sólido curtido (30 mg, 8%). Mp: 98-99 °C. LCMS (m/e) 527 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (d, J=8 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8 Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,70 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 5H), 2,62 (m, 2H), 2,51 (d, J=8 Hz, 1H), 2,25 (d, J=8 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (d, J=8 Hz, 1H), 1,50 (m, 1H).

- 40 Ejemplo 957: 2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

- 45 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-N(6)-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2,6-diamina (60 mg, 0,2 mol) y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (79 mg, 0,23 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir un sólido blancuzco (15 mg, 10%). LCMS (m/e) 575 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,42 (s, 1H), 8,54 (d, J=8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (d, J=8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,88 (d, J=8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,28 (m, 2H).

- 50 Ejemplo 958: N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

- 55 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-N(6)-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2,6-diamina (70 mg, 0,3 mol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo)-metanosulfonamida (90 mg, 0,26 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma de color durazno (47 mg, 31%). Mp: 81-3 °C. LCMS (m/e) 567 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,96 (m, 2H), 7,33 (d, J=6 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8 Hz, 1H), 5,47 (d, J=8 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,67 (m, 3H), 1,51-1,31 (m, 5H).

- 60 Ejemplo 959: 5-Cloro-N(2)-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etiloamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

- 65 El compuesto base se preparó a partir de 1-metoxi-N(6)-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2,6-diamina (60 mg, 0,2 mol) y (2,5-dicloropirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina (78 mg, 0,23 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blanca (59 mg, 40%). Mp: 83-5 °C. LCMS (m/e) 574 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,58 (s, 1H), 8,60 (d, J=8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, J=8 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,87 (d, J=8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,25 (m, 1H),

3,10 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,33 (d, J=7 Hz, 6H).

5 Ejemplo 960: (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

10 El compuesto base se preparó a partir de 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,30 mol) y 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol (75 mg, 0,30 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blancuzca (86 mg, 51%). Mp: 78-80 °C. LCMS (m/e) 561 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,42 (s, 1H), 8,56 (d, J=8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, J=8 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,85 (d, J=8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 5H), 2,76 (s, 6H), 2,13 (m, 5H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 1H).

15 Ejemplo 961: 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol

20 El compuesto base se preparó a partir de (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilo]-amina (100 mg, 0,30 mol) y 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol (75 mg, 0,30 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blancuzca (97 mg, 58%). Mp: 80-1 °C. LCMS (m/e) 560 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,60 (s, 1H), 8,60 (d, J=8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J=8 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,87 (d, J=8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 5H), 2,76 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,33(s, 3H).

25 Ejemplo 962: (R)-1-(2-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol

30 El compuesto base se preparó a partir de {2-[(R)-3-(tert-Butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenilo}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina (150 mg, 0,30 mol) y 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol (75 mg, 0,30 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blancuzca. Mp: 90-2 °C. LCMS (m/e) 603 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,37 (s, 1H), 8,49 (d, J=8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,61 (t, J=8 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,42 (m, 3H), 3,29 (m, 1H) 2,98-2,68 (m, 7H), 2,09-1,73 (m, 8H), 1,60 (m, 1H).

35 Ejemplo 963: (S)-1-(2-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol

40 El compuesto base se preparó a partir de {2-[(S)-3-(tert-Butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenilo}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina (150 mg, 0,30 mol) y 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol (75 mg, 0,30 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blancuzca. Mp: 92-5 °C. LCMS (m/e) 603 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,36 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,43 (m, 3H), 3,30 (m, 1H) 2,98-2,70 (m, 7H), 2,03 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,63 (m, 6H).

45 Ejemplo 964: 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol

50 El compuesto base se preparó a partir de (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilo]-amina (110 mg, 0,30 mol) y 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol (75 mg, 0,30 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir una espuma blancuzca. Mp: 79-82 °C. LCMS (m/e) 587 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,52 (s, 1H), 8,59 (d, J= 8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,61 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,86 (d, J= 8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,00-2,67 (m, 7H) 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 8H), 1,60 (m, 1H).

55 Ejemplo 965: N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexilo)-metanosulfonamida

60 El compuesto base se preparó a partir de N-[(1R,2R)-2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexilo]-metanosulfonamida (100 mg, 0,30 mol) y 2-(2-Amino-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol (75 mg, 0,30 mol) de manera análoga al Ejemplo 946 para permitir un sólido curtido. Mp: 92-4 °C. LCMS (m/e) 553 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93 (m, 2H), 7,40 (br s, 1H), 6,89 (d, J= 8 Hz, 1H), 5,56 (d, J= 8 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,93-2,63 (m, 10H), 2,20 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,39 (m, 4H).

65 Ejemplo 971: 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

- 971a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 499,35. MP = 130 - 135 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,68 (s, 1H), 9,32 (d, 2H, J = 7,42 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 4,40 Hz), 8,26 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,50 Hz), 2,29 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).
- Ejemplo 972: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 972a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 515,34. MP = 74 - 78 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,63 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,58 (d, 1H, J = 4,55 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,46 (d, 2H, J = 5,81 Hz), 3,31 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).
- Ejemplo 973: 7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona
- 973a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 506,22. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,41 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 2,78 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).
- Ejemplo 974: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 974a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina LC/MS (ESI): 522,27. MP = 189-192 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,66 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 3,70 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).
- Ejemplo 975: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 975a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-Cloropiracina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 486,29. MP = 257,7 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 11,39 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 2,16 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).
- Ejemplo 976: 7-[5-Cloro-4-(2-pirimidina-2-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona
- 976a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromopirimidina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-[5-Cloro-4-(2-pirimidina-2-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 486,29. MP = 185,7 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,45 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,05 (d, 2H, J = 3,79 Hz), 8,91 (m, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 7,97 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,77 Hz), 2,19 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
- Ejemplo 977: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-pirimidina-2-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina
- 977a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromopirimidina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-pirimidina-2-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 502,35. MP = 95,5 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO,

d6) δ 9,36 (s, 1H), 9,05 (d, 2H, J = 5,06 Hz), 8,84 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J = 7,33 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,45 (t, 2H, J = 6,07 Hz), 3,31 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,64 (m, 6H).

5 Ejemplo 978: 7-[5-Cloro-4-(2-tiazol-2-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

978a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromotiazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-[5-Cloro-4-(2-tiazol-2-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 491,29. MP = 224,4 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 11,96 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

15 Ejemplo 979: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-tiazol-2-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

979a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromotiazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-tiazol-2-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 507,31. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 11,83 (m, 1H), 9,36 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,75 (m, 6H), 2,63 (m, 4H).

25 Ejemplo 980: 7-(5-Cloro-4-{2-[1-(2-metoxi-etilo)-1H-imidazol-2-il]-feniloamino}-pirimidina-2-ilamino)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

980a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-Yodo-1-(2-metoxi-etilo)-1H-imidazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-(5-Cloro-4-{2-[1-(2-metoxi-etilo)-1H-imidazol-2-il]-feniloamino}-pirimidina-2-ilamino)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 532,34. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,02 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

35 Ejemplo 981: 5-Cloro-N*4*-{2-[1-(2-metoxi-etilo)-1H-imidazol-2-il]-fenilo}-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

981a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-Yodo-1-(2-metoxi-etilo)-1H-imidazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*4*-{2-[1-(2-metoxi-etilo)-1H-imidazol-2-il]-fenilo}-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 548,37. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,04 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,43 Hz), 4,15 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 3,01 (m, 2H).

45 Ejemplo 982: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-oxazol-5-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina

982a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-oxazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 3-(2-Metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-oxazol-5-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 491,29. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,62 (m, 1H), 9,28 (m, 1H), 9,13 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 7,83), 6,85 (d, 1H, J = 8,34), 3,71 (m, 3H), 3,58 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,97 - 3,05 (m, 6H).

55 Ejemplo 983: 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

983a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 518,00. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,12 (s, 1H), 7,67 (m, 6H), 7,50 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,85 Hz), 3,65 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (m, 4H), 2,18 (m, 4H), 1,00 (t, 3H, J = 7,08 Hz).

65 Ejemplo 984: 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

- 5 984a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 529,30. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,65 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 9,09 Hz), 3,67 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (m, 3H), 1,00 (t, 3H, J = 6,82 Hz).
- 10 Ejemplo 985: 7-[5-Cloro-4-(2-oxazol-5-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona
- 15 985a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-oxazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-[5-Cloro-4-(2-oxazol-5-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 475,23. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,24 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 6,56 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).
- 20 Ejemplo 986: 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 25 986a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 534,36. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,09 (s, 1H), 7,73 (m, 6H), 7,50 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,28 (m, 2H).
- 30 Ejemplo 987: 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 35 987a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 545,33. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,74 (m, 2H), 8,60 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).
- 40 Ejemplo 988: 6-{2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenilo}-1H-pirimidina-2,4-diona
- 45 988a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 6-Clorouracil y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 6-{2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenilo}-1H-pirimidina-2,4-diona. LC/MS (ESI): 518,28. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 10,99 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,09 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,39 (m, 3H), 6,69 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).
- 50 Ejemplo 989: 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona
- 55 989a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metoxipiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 515,28. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 10,06 (s, 1H), 9,31 (m, 2H), 8,34 (d, 1H, J = 4,80 Hz), 8,24 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,84 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,25 (s, 6H).
- 60 Ejemplo 990: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina
- 65 990a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metoxipiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 531,34. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 10,05 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 4,54 Hz), 8,24 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, 2H, J =

8,34 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,74 (m, 10H).

5 Ejemplo 991: 7-{5-Cloro-4-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

991a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-trifluorometilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 553,25. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,34 (d, 2H, J = 9,71 Hz), 9,02 (m, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 2,16 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

15 Ejemplo 992: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

992a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-trifluorometilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 569,25. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,58 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,70 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,91 - 3,17 (m, 6H).

25 Ejemplo 993: 7-[5-Cloro-4-(3-piridin-3-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

993a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216c, reemplazando 2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina con 3-piridil-3-il-feniloamina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona en el Ejemplo 216d para permitir 7-[5-Cloro-4-(3-piridin-3-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 485,23. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 4,80 Hz), 8,21 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 6,61 (d, 1H, J = 8,85 Hz), 2,03 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,16 (s, 6H).

35 Ejemplo 994: 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

994a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 460,18. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,29 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (m, 5H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,61 (s, 3H), 2,09 (m, 4H), 1,27 (m, 2H).

45 Ejemplo 995: 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

995a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 474,23. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,17 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

55 Ejemplo 996: 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

996a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 518,28. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,13 (s, 1H), 7,73 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7,07 Hz).

65

Ejemplo 997: 7-[5-Cloro-4-(2-
-tetrahidro-benzo

5

mino) pirimidina-2-ilamino]1,3,4,5,

997a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-oxazola y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-[5-Cloro-4-(2-oxazol-5-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 447,18. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,26 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,63 (m, 1 h), 2,35 (m, 4H), 2,02 (m, 2H).

10

Ejemplo 998: 9-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

15

998a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 9-Amino-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3, 4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 9-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 518,34. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 7,91 (m, 1H), 7,65 (m, 6H), 7,24 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,85 Hz), 3,73 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

20

Ejemplo 999: 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

25

999a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida para permitir 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. LC/MS (ESI): 561,32. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,76 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (m, 6H), 7,49 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,64 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,94 (s, 6H), 2,70 (m, 2H).

30

Ejemplo 1000: 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

35

1000a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 2-(7-Amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida para permitir 2-(7-[5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida. LC/MS (ESI): 572,32. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,70 (m, 2H), 8,60 (m, 1H), 8,06 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,78 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

40

Ejemplo 1001: 7-[5-Cloro-4-[2-(4-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

45

1001a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-4-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-[5-Cloro-4-[2-(4-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 499,29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,44 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 5,05 Hz), 8,59 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).

50

Ejemplo 1002: 7-[5-Cloro-4-[2-(4-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

55

1002a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-4-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-[5-Cloro-4-[2-(4-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 485,27. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,62 (d, 1H, J = 5,05 Hz), 8,19 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H).

60

Ejemplo 1003: 7-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

65

1003a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-5-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-

benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 499,29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,49 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 2,39 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,27 (s, 6H).

5 Ejemplo 1004: 7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

10 1004a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-5-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 485,23. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,43 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,97 - 2,16 (m, 6H).

15 Ejemplo 1005: 7-[5-Cloro-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

20 1005a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216c, reemplazando 2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina con 1-Metil-1H-benzimidazol-4-ilamina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona en el Ejemplo 216d para permitir 7-[5-Cloro-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 462,17. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,34 (m, 3H), 9,16 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).

25 Ejemplo 1006: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-il)-pirimidina-2,4-diamina

30 1006a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216c, reemplazando 2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina con 1-Metil-1H-benzimidazol-4-ilamina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina en el Ejemplo 216d para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-il)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 478,18. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,63 (m, 1H), 9,38 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,99 (m, 3H), 2,70 (m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

35 Ejemplo 1007: 7-[5-Cloro-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

40 1007a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216c, reemplazando 2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina con 1-Metil-1H-benzimidazol-4-ilamina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona en el Ejemplo 216d para permitir 7-[5-Cloro-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 448,11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,41 (s, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

45 Ejemplo 1008: 7-{5-Cloro-4-[2-(6-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

50 1008a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-6-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(6-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 499,29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,43 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 2,63 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,24 (s, 6H).

55 Ejemplo 1009: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

60 1009a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-6-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 515,28. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,72 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 8,19 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,77 (d, 1 h, J = 7,83 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,71 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,92 - 3,17 (m, 6H), 2,63 (s, 3H).

65

Ejemplo 1010: 7-{5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

1010a) 2-(2-Nitro-fenilo)-4-trifluorometil-1H-imidazola

5 El procedimiento se adaptó de J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 10241-10249. 3,3-Dibromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (5,58 g, 20,7 mol) se agregó a una solución de acetato de Sodio trihidratado (5,63 g, 41,4 mol) en Agua (7,0 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante ~1 hora. Tras la refrigeración, 2-Nitrobenzaldehído (2,5 mg, 16,0 mol) se disolvió en Metanol (40 mL) y se agregó a la solución. Luego se agregó amoníaco (9,0 mL) y se le permitió a la solución agitarse durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el MeOH al vacío y se recogió el precipitado amarillo mediante filtración. Se secó el sólido para producir 4,0 gramos (94%) del producto deseado.

1010b) 2-(4-Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina

15 2-(2-Nitro-fenilo)-4-trifluorometil-1H-imidazola (1,50 mg, 5,83 mol) se disolvió en Metanol (35 mL) y se agregó cuidadosamente a la solución, 10% de Paladio sobre Carbono (90:10, negro de humo:Paladio, 0,500 g) bajo nitrógeno. Luego la reacción se hidrogenizó a 55 psi, hasta que el HPLC exhibió el consumo del material de partida (~4 horas). Se eliminó el catalizador mediante filtración y el filtrato se redujo al vacío para permitir 1,25 gramos (94%) del producto deseado. LC/MS (ESI): 288,09.

20 1010c) (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-amina

25 2-(4-Trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina (0,200 g, 0,880 mol) y 2,4,5-TriCloro-pirimidina (0,161 g, 0,880 mol) se disolvieron en N,N-Dimetilformamida (5,0 mL) y se calentó la reacción a 50 °C, permitiendo que ésta se agite durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre cloruro de amonio saturado y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo/diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron redujeron al vacío. La materia bruta se purificó mediante cromatografía de columna ISCO flash (Hexano/Acetato de Etilo). Las fracciones combinadas se redujeron al vacío para permitir 220 mg (67%) del producto deseado.

30 1010d) 7-{5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-amina (50,0 mg, 0,134 mol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (27,0 mg, 0,132 mol) y ácido 10-Camforsulfónico (31,0 mg, 0,133 mol) se suspendieron en alcohol Isopropílico (3,0 mL, 0,039 mol) y la reacción se expuso a microondas sobre 300 watts, 140°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se redujo bajo nitrógeno y el producto bruto se aisló y purificó mediante HPLC preparativo para permitir 18,95 mg (26%) del producto deseado en forma de sal TFA. LC/MS (ESI): 558,26. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,46 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 2,16 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

40 Ejemplo 1011: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-pirimidina-2,4-diamina

45 1011a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1010, reemplazando 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir el compuesto base. LC/MS (ESI): 558,26. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,66 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 3,34 (s, 3H), 2,88-3,40 (m, 12H).

50 Ejemplo 1012: 7-{5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

55 1012a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1010, reemplazando 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-Amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo(b)azepina-2-ona para permitir 7-{5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 514,21.

60 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,49 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 2,67 (m, 2H), 2,14 (m, 4H).

65 Ejemplo 1013: 7-{5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

1013a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1010, reemplazando 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir el compuesto

base. LC/MS (ESI): 528,21. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,60 (s, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 2H).

5 Ejemplo 1014: 7-[5-Cloro-4-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona

10 1014a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216c, reemplazando 2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina con 1-Trifluorometil-1H-benzimidazol-4-ilamina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona en el Ejemplo 216d para permitir el compuesto base. LC/MS (ESI): 516,21. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,56 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,85 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 2,05 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,02 (s, 6H).

15 Ejemplo 1015: 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidina-2,4-diamina

20 1015a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216c, reemplazando 2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina con 1-Trifluorometil-1H-benzimidazol-4-ilamina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina en el Ejemplo 216d para permitir 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 532,25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,71 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,06 (m, 3H), 2,92 (m, 5H).

25 Ejemplo 1016: 7-[5-Cloro-4-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona

30 1016a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216c, reemplazando 2-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-feniloamina con 1-Trifluorometil-1H-benzimidazol-4-ilamina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona en el Ejemplo 216d para permitir 7-[5-Cloro-4-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona. LC/MS (ESI): 502,16. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,46 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 10,10 Hz), 6,99 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

35 Ejemplo 1017: (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida

40 1017a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216d, reemplazando 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-7-ol y (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo]-amina con (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida. 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-7-ol corresponde a un subproducto de la aminación reductiva de 2-Nitro-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepten-7-ona entre diversos aminos. La reacción se ejecutó en presencia del producto deseado de aminación reductiva para proporcionar una mezcla bruta entre productos aminos y alcoholes. Luego, la mezcla bruta se redujo y una mezcla entre productos aminos y alcoholes se utilizó en la síntesis de los compuestos deseados. Luego se purificó la mezcla mediante HPLC preparativo para permitir el compuesto amino deseado así como también (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-ácido carboxílico amida. LC/MS (ESI): 440,22. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,35 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,78 (m, 3H), 2,11 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 1,89 (m, 2H), 1,41 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 1,33 (m, 2H).

55 Ejemplo 1018: 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenilo]-N*2*-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina

60 1018a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metoxipiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-ilamina para permitir 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenilo]-N*2*-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 557,25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,50 (m, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 4,80 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, J = 7,83 Hz), 7,51 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 4,00 (d, 2H, J = 11,37 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,68 (m, 3H), 2,38 (m, 3H), 1,44 (m, 2H).

65 Ejemplo 1019: 2-[5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepten-7-ol

- 1019a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metoxipiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 2-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol (Ver Ejemplo 1017) para permitir 2-{5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol. LC/MS (ESI): 488,17. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,35 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,95 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).
- 5
- Ejemplo 1020: 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-N*2*-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina
- 10
- 1020a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 7-Morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina para permitir 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilo]-N*2*-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 541,26. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,50 (m, 2H), 9,24 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,98 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).
- 15
- Ejemplo 1021: 2-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol
- 20
- 1021a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 216, reemplazando 2-yodo-1-metil-1H-imidazola con 2-bromo-3-metilpiridina y 3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina con 2-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol (Ver Ejemplo 1017) para permitir 2-{5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-feniloamino]-pirimidina-2-ilamino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol. LC/MS (ESI): 472,17. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (m, 1H), 9,13 (m, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 4,80 Hz), 8,10 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,72 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).
- 25
- Ejemplo 1022: 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida
- 30
- 1022a) (2-Propilocarbamoil-fenilo)-ácido carbámico tert-butil éster
- 35
- 2-tert-Butoxicarbonilamino-ácido benzoico (1,00 g, 0,00421 mol) y 1-Propanamina (0,249 g, 0,00421 mol) se disolvieron en Tetrahidrofurano (10,0 mL, 0,123 mol) y la mezcla se trató con N-(3-Dimetilaminopropilo)-N"-etilcarbodiimida hidrocloreto (0,808 g, 0,00421 mol) y 1-Hidroxibenzotriazola (0,570 g, 0,00421 mol). Se le permitió a la solución agitarse durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre bicarbonato de sodio saturado y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo/diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron redujeron al vacío. La materia bruta se purificó mediante cromatografía de columna ISCO flash (Hexano/Acetato de Etilo). Las fracciones combinadas se redujeron al vacío para permitir 1,17 gramos (49%) de (2-Propilocarbamoil-fenilo)-ácido carbámico tert-butil éster.
- 40
- 1022b) 2-Amino-N-propilo-benzamida
- 45
- (2-Propilocarbamoil-fenilo)-ácido carbámico tert-butil éster (0,570 g, 0,00205 mol) se disolvió en cloruro de Metileno (5,0 mL, 0,078 mol) y se agregó Ácido Trifluoroacético (3,0 mL, 0,039 mol) a la mezcla. Se le permitió a la reacción agitarse durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se redujo bajo nitrógeno y el producto bruto (360 mg, 99%) se utilizó en procedimientos químicos posteriores sin mayor purificación. El exceso de TFA se neutralizará en la siguiente fase sintética. LC/MS (ESI): 179,24.
- 50
- 1022c) 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-propilo-benzamida
- 55
- 2-Amino-N-propilo-benzamida (0,360 g, 0,00202 mol), 2,4,5-TriCloro-pirimidina (0,370 g, 0,00202 mol) y carbonato de Potasio (0,837 g, 0,00606 mol) se disolvieron en N,N-Dimetilformamida (10,0 mL, 0,129 mol) y se calentó la reacción a 90 °C, permitiendo que ésta se agite durante la noche. Luego la mezcla de reacción se enfrió y vertió sobre cloruro de amonio saturado y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo/diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron redujeron al vacío. La materia bruta se purificó mediante cromatografía de columna ISCO flash (Hexano/Acetato de Etilo). Las fracciones combinadas se redujeron al vacío para permitir 420 mg 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-propilo-benzamida. LC/MS (ESI): 325,12. 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-butyl-benzamida se realizó de modo análogo, reemplazando 1-aminopropano con 1-aminobutano.
- 60
- 1022d) 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida
- 65

- 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-propilo-benzamida (50,0 mg, 0,000154 mol), 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (31,4 mg, 0,000154 mol) y ácido 10-Camforsulfónico (35,7 mg, 0,000154 mol) se disolvieron en alcohol Isopropílico (3,00 mL, 0,0392 mol) y la reacción se expuso a microondas sobre 300 watts, 140°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se redujo bajo nitrógeno. El residuo bruto se aisló y purificó mediante HPLC preparativo para permitir 28,57 mg (38%) del compuesto base. LC/MS (ESI): 493,17. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,44 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,76 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 7,33 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 3,25 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).
- 5 Ejemplo 1023: 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida
- 1023a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida LC/MS (ESI): 509,21. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,67 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 6,07 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,48 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,87 - 3,22 (m, 8H), 1,56 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).
- 15 Ejemplo 1024: 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-propilo-benzamida
- 1024a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-Amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo(b)azepina-2-ona para permitir 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida. LC/MS (ESI): 465,17. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,46 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,27 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,58 Hz).
- 20 Ejemplo 1025: 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida
- 1025a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-Amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para permitir 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida. LC/MS (ESI): 479,16. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,53 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,17 (m, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,58 Hz).
- 25 Ejemplo 1026: 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida
- 1026a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 7-Amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 8-Metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para permitir 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-propilo-benzamida. LC/MS (ESI): 539,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,65 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,40 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,97 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,01 - 3,16 (m, 8H), 1,54 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,58 Hz).
- 30 Ejemplo 1027: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida
- 1027a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 507,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).
- 35 Ejemplo 1028: N-Butil-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-benzamida
- 1028a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1023, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 523,21. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,67 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,69 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,46 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,08 - 3,20 (m, 8H), 1,52 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,58 Hz).
- 40 Ejemplo 1029: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida
- 1029a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 507,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).
- 45 Ejemplo 1030: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida
- 1030a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 507,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).
- 50 Ejemplo 1031: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida
- 1031a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 507,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).
- 55 Ejemplo 1032: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida
- 1032a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 507,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).
- 60 Ejemplo 1033: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida
- 1033a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 507,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).
- 65 Ejemplo 1034: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida
- 1034a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1022, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 507,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,33 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,15 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

Ejemplo 1029: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida

5 1029a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1024, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 479,16. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,29 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

10 Ejemplo 1030: N-Butil-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida

15 1030a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1025, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 493,16. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,54 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

20 Ejemplo 1031: N-Butil-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-benzamida

25 1031a) Preparado de manera análoga al Ejemplo 1026, reemplazando 1-propiloamina con 1-butilamina para permitir N-Butil-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-benzamida. LC/MS (ESI): 553,26. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,68 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 8,58 Hz), 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 8,34 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,97 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,01 - 3,21 (m, 8H), 1,51 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

30 Ejemplo 1032: 2-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

35 1032a) 7-Morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina (18,0 mg, 0,0000731 mol), 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (25,0 mg, 0,0000720 mol) y ácido 10-Camforsulfónico (17,0 mg, 0,0000732 mol) se disolvieron en alcohol Isopropílico (3,0 mL, 0,039 mol) y la reacción se expuso a microondas sobre 300 watts, 140°C durante 20 minutos. Luego se redujo la mezcla bajo nitrógeno. El residuo bruto se aisló y purificó mediante HPLC preparativo de Gilson para permitir 3,35 mg (8%) de 2-[5-Cloro-2-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. LC/MS (ESI): 557,18. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 7,60 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,76 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,48 (t, 2H, J = 7,57 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,17 (d, 2H, J = 13,39 Hz), 2,90 (m, 2H), 2,61 (t, 1H, J = 12,89 Hz), 2,45 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,81 (s, 6H), 1,50 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

45 Ejemplo 1033: 2-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

50 1033a) Preparado acorde a la misma reacción del Ejemplo 1032. 2-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol se presentó en la mezcla de reacción debido a la disminución de 2-Nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona durante la fase de aminación reductiva correspondiente a la formación de 7-Morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamina. Posteriormente, ambos productos se purificaron y aislaron mediante HPLC preparativo para permitir 2-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. LC/MS (ESI): 488,09. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,38 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,67 (m, 1H), 7,43 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 3,88 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72 (s, 6H), 2,70 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

55 Ejemplo 1034: 5-Cloro-N*2*-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina [1

60 1034a) Preparado de manera análoga como en el Ejemplo 1032, al reemplazar 2-(2,5-Dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida con (2,5-Dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenilo)-amina para permitir 5-Cloro-N*2*-(7-morfolina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenilo)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 516,21. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,58 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,43 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,59 (s, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 12,12 Hz), 3,72 (t, 2H, J = 11,87 Hz), 3,54 (m, 1H), 3,29 (d, 2H, J = 11,87 Hz), 3,21 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

65

Ejemplo 1035: 2-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-feniloamino)-pirimidina-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ol

1035a) Preparado análogamente al ejemplo 1033 cambiando 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirazol-1-il-fenil)-amina para producir 2-(5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ol. LC/MS (ESI): 447,11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,36 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,58 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

Ejemplo 1036: 5-cloro-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

1036a) Preparado análogamente al ejemplo 1032 cambiando 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina para producir 5-cloro-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 556.19. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,65 (m, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,77 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 3,98 (d, 2H, J = 11,37 Hz), 3,72 (t, 2H, J = 11,87 Hz), 3,50 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,17 (m, 6H).

Ejemplo 1037: 2-(5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ol

1037a) Preparado análogamente al ejemplo 1033 cambiando 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina para producir 2-(5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ol. LC/MS (ESI): 487.11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,45 (s, 2H), 8,53 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,73 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,44 (sept., 1H, J = 6,83 Hz), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,16 (d, 6H, J = 6,82 Hz).

Ejemplo 1038: 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida

1038a) 2-amino-N-cianometil-3-metil-benzamida 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (0,750 g, 0,00423 mol), sulfato de hidrógeno aminoacetonitrilo (0,652 g, 0,00423 mol), y N,N-Diisopropiletilamina (0,547 g, 0,00423 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se permitió que la reacción continuase durante toda la noche a temperatura ambiente. Puesto que la reacción no se había completado, se calentó a 60 °C durante 4 horas para mejorar los rendimientos. La mezcla de reacción se redujo en vacío y el producto se aisló mediante columna flash Isco (hexanos/acetato de etilo) para obtener 630 mg (79%) de 2-amino-N-cianometil-3-metil-benzamida.

1038b) N-Cianometil-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-benzamida 2-amino-N-cianometil-3-metil-benzamida (0,624 g, 0,00330 mol), 2,4,5-tricloro-pirimidina (0,605 g, 0,00330 mol) y carbonato de potasio (0,456 g, 0,00330 mol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10,00 mL, 0,1291 mol) y la reacción se calentó a 85 °C y se dejó mezclar durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre cloruro de amonio saturado y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo/diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. La mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash Isco (hexano/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se redujeron al vacío para obtener 150 mg (14%) de N-cianometil-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-benzamida. LC/MS (ESI): 336,07.

1038c) 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida N-cianometil-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-benzamida (50,0 mg, 0,000149 mol), 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (30,4 mg, 0,000149 mol) y 10-ácido canforsulfónico (34,6 mg, 0,000149 mol) se suspendió en alcohol isopropílico (3,0 mL, 0,039 mol) y la reacción se calentó en el microondas a 300 vatios, 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se redujo en nitrógeno y el residuo crudo se aisló y se purificó mediante HPLC preparativa de Gilson para producir 9,33 mg (12%) de 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida. LC/MS (ESI): 504.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,15 (s, 1H), 9,08 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 6,61 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,05 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 1039: 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida

1039a) Preparado análogamente al ejemplo 1038 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para producir 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida. LC/MS (ESI):

490,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 9,09 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 4,30 Hz), 3,13 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 1040: 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida

1040a) Preparado análogamente al ejemplo 1038 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para producir -(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N-cianometil-3-metil-benzamida. LC/MS (ESI): 520,21. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,23 (m, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 7,84 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 4,23 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,91 - 3,10 (m, 8H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 1041: 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-ciano-etil-3-fluoro-benzamida

1041a) Preparado análogamente al ejemplo 1038 cambiando sulfato de hidrógeno aminoacetitrilo con δ-cianoetilamino con 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona para producir 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida. LC/MS (ESI): 522,14. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,27 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 8,87 (t, 1H, J = 5,81 Hz), 8,16 (s, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 3,45 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, J = 6,57 Hz), 2,11 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 1042: 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-ciano-etil-3-fluoro-benzamida

1042a) Preparado análogamente al ejemplo 1041 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para producir 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida. LC/MS (ESI): 508,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,89 (t, 1H, J = 5,81 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,35 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,72 (t, 2H, J = 6,57 Hz), 2,45 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

Ejemplo 1043: 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida

1043a) Preparado análogamente al ejemplo 1041 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para producir -(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida. LC/MS (ESI): 538,17. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,37 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 4,34 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,90 - 3,10 (m, 4H), 2,67 (m, 2H).

Ejemplo 1044: 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida

1044a) Preparado análogamente al ejemplo 1038 cambiando 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona para producir 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida. LC/MS (ESI): 508,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,10 (m, 2H), 9,08 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 9,09 Hz), 4,27 (d, 2H, J = 5,56 Hz), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 1045: 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida

Preparado análogamente al ejemplo 1044 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para producir 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida. LC/MS (ESI): 494,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,39 (s, 1H), 9,16 (t, 1H, J = 5,05 Hz), 9,07 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 4,27 (d, 2H, J = 5,30 Hz), 3,14 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 1046: 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida

1046a) Preparado análogamente al ejemplo 1044 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-amino-1,2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona para producir 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida. LC/MS (ESI): 480,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,35 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,17 (t, 1H, J = 4,80 Hz), 9,09 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 4,27 (d, 2H, J = 4,80 Hz), 2,44 (t, 2H, J = 6,82 Hz), 2,05 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 1047: (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple A)

1047a) (2-hidroximetil-4-metoxi-fenil)-metanol

A una suspensión agitada de tetrahidroaluminato de litio (16,6 g, 0,436 mol) en tetrahidrofurano (300 mL, 4 mol) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió una solución gota a gota de 4-metoxi-éster dimetílico de ácido ftálico (24,46 g, 0,1091 mol) en tetrahidrofurano (100 mL, 1 mol). La reacción se mezcló a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche. El HPLC indicó que no se encontraba el material de partida. La reacción se volvió a enfriar a 0°C y se desactivó con la adición cuidadosa gota a gota de agua (125 mL), 1 N de NaOH (100 mL) y agua (125 mL). Se observó evolución de gas tras la desactivación inicial con agua. Un sólido de color blanco se precipitó fuera de la solución (sales de aluminio). Tras la desactivación completa de la mezcla de reacción, las sales de aluminio se eliminaron mediante filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 17,80 gramos (97%) de (2-hidroximetil-4-metoxifenil)-metanol como aceite incoloro.

1047b) 1,2-bis-bromometil-4-metoxi-benceno

Usando el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 10593 - 10600, (2-hidroximetil-4-metoxi-fenil)-metanol (17,80 g, 0,1058 mol) se disolvió en cloroformo (200 mL, 2 mol) y la reacción se trató con tribromida de fósforo (60,2 g, 0,222 mol) gota a gota durante 6 horas. Tras agitarse durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con 50 mL de agua. La mezcla de reacción se vertió sobre bicarbonato de sodio saturado y los orgánicos se extrajeron con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. El producto, 16:0 gramos (51%), se utilizó sin purificación adicional.

1047c) 2-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-6,8-éster dietílico de ácido dicarboxílico

A partir de un procedimiento adaptado en Helvetic Chimica Acta, 2001, 84, 2051-2063 para una solución agitada de yoduro de tetra-n-butilamonio (12,1 g, 0,0326 mol) en 0,6 M de bicarbonato de sodio en agua (300 mL) y se añadió cloruro de metileno (130 mL, 2,1 mol) a una solución de 1,2-bis-bromometil-4-metoxi-benceno (16,00 g, 0,05442 mol) y ácido 3-oxopentanedioico, éster dietílico (14,31 g, 0,07075 mol) en cloruro de metileno (40 mL, 0,6 mol). La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante ~20 horas. La solución de cloruro de amonio saturado se añadió a la mezcla de reacción. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para un aceite amarillo. El aceite se trituró con éter y un precipitado cayó fuera de la solución y se eliminó mediante filtración (sales de tetrabutilamonio). El filtrado se concentró hasta un aceite (20,0 gramos, 100%) que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. 1047d) 2-Metoxi-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepteno-7-ona

2-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-6,8-éster dietílico del ácido dicarboxílico (18,2 g, 0,0544 mol) se disolvió en etanol y la solución fue tratada con hidróxido potásico (24,4 g, 0,435 mol) en agua (140 g, 7,6 mol). La reacción se reflujo hasta que HPLC mostró el consumo del material de partida (~5 horas). La reacción se acidificó con 1N de HCl y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron. La mezcla de crudo se filtró a través de un tapón de sílice enjuagado con diclorometano antes de su purificación. La mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash Isco (hexano/acetato de etilo). Las fracciones combinadas se redujeron al vacío para obtener 6,0 gramos (58% de 2-metoxi-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepteno-7-ona.

1047e) 2-metoxi-3-nitro-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepteno-7-ona y 2-metoxi-1-nitro-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepteno-7-ona

2-metoxi-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepteno-7-ona (6,00 g, 0,0315 mol) se disolvió en acetonitrilo (280 mL, 5,4 mol) y se añadió a una mezcla de anhídrido trifluoroacético (13,4 mL, 0,0946 mol) en acetonitrilo a 0 °C. Después se añadió nitrato de potasio (3,19 g, 0,0315 mol) y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Cuando el HPLC mostró el consumo del material de partida, la mezcla se vertió sobre bicarbonato de sodio saturado, y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo/diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. La mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash Isco (hexano/acetato de etilo). El ciclo de gradiente fue 0% EA-50% EA. Las fracciones combinadas se redujeron al vacío para obtener 3,62 (49%) de 2-metoxi-3-nitro-5,6,8,9-tetrahydro-benzociclohepteno-7-ona y 1,80 gramos (25%).

1047f) 4-(2-metoxi-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-il)-morfolina 2-metoxi-3-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepteno-7-ona (4,94 g, 0,0210 mol) en cloruro de metileno (100 mL, 2 mol) se trató con morfolina (18,30 g, 0,2100 mol) y luego con ácido acético (12,61 g, 0,2100 mol). Se añadieron dos masas equivalentes de tamices moleculares 4A en polvo y la mezcla se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,90 g, 0,0420 mol). La reacción se dejó continuar hasta que la HPLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió sobre bicarbonato de sodio saturado y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo/diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. La mezcla de crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash Isco (DCM/MeOH). Las fracciones combinadas se redujeron al vacío para obtener 5,41 gramos (84%) de 4-(2-metoxi-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-il)-morfolina. 4-(2-metoxi-1-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-il)-morfolina se realizó análogamente usando las mismas condiciones descritas anteriormente.

1047g) 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina 4-(2-metoxi-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-il)-morfolina (5,40 g, 0,0176 mol) se disolvió en etanol (100 mL, 2 mol) y la mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a un 10% de paladio sobre carbón (0,750 g) bajo nitrógeno en un recipiente Parr. La reacción se colocó sobre un agitador Parr hasta que cesó la absorción de hidrógeno (~5 horas). El catalizador se filtró y el filtrado se redujo al vacío para producir 4,10 gramos (84 %) de 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina. 2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamina se realizó análogamente.

Los siguientes intermediarios se realizaron análogamente a la anterior utilizando los precursores de amina apropiados: N⁷*(2,2-difluoro-etil)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina, 3-metoxi-N⁷*(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2,7-diamina, N⁷*(2,2-difluoro-etil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina, 2-(2-amino-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ilamino)-etanol y 3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-yl)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina.

1047h) (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple A)

3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina (880,0 mg, 0,003184 mol), (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (952 mg, 0,00318 mol) y 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 mL) se disolvieron en 2-metoxietanol (30,0 mL, 0,380 mol) y la reacción se calentó a 100 °C hasta que la HPLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió sobre bicarbonato de sodio saturado y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo/diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo crudo se aisló y se purificó mediante HPLC preparativa de Gilson como el primer pico de elución para producir el producto deseado como sal de TFA. La sal de TFA se recogió en diclorometano y se vertió sobre bicarbonato de sodio saturado, y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo/diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío para producir 439 mg (26%) de (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple A). LC/MS (ESI): 539,22. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,60 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,30 (m, 5H), 2,74 - 2,90 (m, 6H), 2,39 (m, 3H), 1,94 (d, 1H, J = 4,80 Hz), 1,44 (m, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,04 (s, 1H), 0,74 (s, 1H).

Ejemplo 1048: (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple B)

1048a) Preparado como se describe en el ejemplo 1047. Se aisló como segundo pico de elución desde HPLC preparativa para producir (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple B). LC/MS (ESI): 539,25. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,56 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 2,90 (m, 3H), 2,76 (m, 5H), 2,32 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,41 (m, 4H).

Ejemplo 1049: 2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

1049a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida para producir 2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. LC/MS (ESI): 587,22. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,63 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,63 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d,

1H, J = 7,58 Hz), 6,92 (s, 1H), 3,99 (d, 2H, J = 11,50 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 6H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

5 Ejemplo 1050: 5-cloro-N*2*-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

1050a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina para producir 5-Cloro-N*2*-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 586,19. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,52 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,67 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,16 (m, 6H).

15 Ejemplo 1051: N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

1051a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida para producir N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (mezcla de diastereómeros). LC/MS (ESI): 579,25. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,38 (m, 5H), 1,94 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,28 (m, 4H).

25 Ejemplo 1052: 5-cloro-N*2*-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

1052a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina para producir 5-cloro-N*2*-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il)-N*4*-[2-(pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 546,22. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,83 (m, 1H), 8,22 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,50 (t, 1H, J = 11,62), 3,23 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,78 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

35 Ejemplo 1053: (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple A)

1053a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando morfolina con 2,2-difluoroetilamino para producir (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple A) Primer pico de elución desde purificación HPLC preparativa. LC/MS (ESI): 533,24. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,06 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,71 - 2,92 (m, 6H), 2,34 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,05 (s, 1H), 0,74 (s, 1H).

45 Ejemplo 1054: (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple B)

1054a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando morfolina con 2,2-difluoroetilamino para producir (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero simple A). Segundo pico de elución desde purificación HPLC preparativa. LC/MS (ESI): 533,24. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,06 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,71 - 2,92 (m, 6H), 2,34 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,05 (s, 1H), 0,74 (s, 1H).

Ejemplo 1055: 2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida.

60 1055a) Preparado análogamente al ejemplo 1049 cambiando morfolina con 2,2-difluoroetilamino para producir 2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida LC/MS (ESI): 581,18. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,38 (s, 1H), 9,15 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,44 (td, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, J = 14,66 Hz), 3,42 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 1056: 5-cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-yl]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

1056a) Preparado análogamente al ejemplo 1050 cambiando morfolina con 2,2-difluoroetilamino para producir 5-cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 580,17. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,51 (s, 1H), 9,09 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,43 (td, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, J = 15,91 Hz), 3,45 (m, 2H), 2,81 (m, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (d, 6H, J = 6,56 Hz).

Ejemplo 1057: N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple A)

1057a) Preparado análogamente al ejemplo 1051 cambiando morfolina con 2,2-difluoroetilamino para producir N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple A). Primer pico de elución desde purificación HPLC preparativa. LC/MS (ESI): 573,24. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,07 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,95 (s, 1H), 6,44 (td, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,70 - 2,90 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,03 (s, 1H), 0,74 (s, 1H).

Ejemplo 1058: N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple B)

1058a) Preparado análogamente al ejemplo 1051 cambiando morfolina con 2,2-difluoroetilamino para producir N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple B). Segundo pico de elución desde purificación HPLC preparativa. LC/MS (ESI): 573,24. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,07 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 6,95 (s, 1H), 6,44 (td, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,70 - 2,90 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,03 (s, 1H), 0,74 (s, 1H).

Ejemplo 1059: 5-cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

1059a) Preparado análogamente al ejemplo 1052 cambiando morfolina con 2,2-difluoroetilamino para producir 5-cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 540,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,10 (m, 2H), 8,24 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,44 (td, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,78 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 1,34 (m, 1H).

Ejemplo 1060: 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida

1060a) Preparado análogamente al ejemplo 1041 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona para producir -[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida. LC/MS (ESI): 550,26. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,74 (m, 1H), 9,42 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 6,82 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,90 - 3,10 (m, 6H), 1,29 (m, 1H), 1,04 (s, 1H), 0,74 (s, 1H).

Ejemplo 1061: 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida

1061a) Preparado análogamente al ejemplo 1038 cambiando sulfato de hidrógeno aminoacetónitrilo con β -cianoetilamino y 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona para producir 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida. LC/MS (ESI): 534,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,26 (m, 2H), 8,87 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,67 (t, 2H, J = 7,07 Hz), 2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 1062: 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida

1062a) Preparado análogamente al ejemplo 1041 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona para producir 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-cianoetil)-3-metoxi-benzamida. LC/MS (ESI): 520,20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,53 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,40 (d, 2H, J = 6,07 Hz), 3,14 (s, 3H), 2,69 (t, 2H, J = 6,57 Hz), 2,38 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

5 Ejemplo 1063: 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida

1063a) Preparado análogamente al ejemplo 1038 cambiando 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona y 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para producir 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida. LC/MS (ESI): 536,27. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,64 (m, 1H), 9,24 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 4,25 (d, 2H, J = 5,31 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,34 (m, 3H), 2,84 - 3,10 (m, 6H).

15 Ejemplo 1064: 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida

1064a) Preparado análogamente al ejemplo 1038 cambiando 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona para producir 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida. LC/MS (ESI): 520,21. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,28 (m, 2H), 8,90 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,22 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 6,65 (m, 1H), 4,23 (d, 2H, J = 5,30 Hz), 3,71 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

20 Ejemplo 1065: 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida

1065a) Preparado análogamente al ejemplo 1038 cambiando 8-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona con 8-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona y 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para producir 2-{5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida. LC/MS (ESI): 506,15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,39 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 4,24 (d, 2H, J = 5,31 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

35 Ejemplo 1070: N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

1070a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por 2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamina para producir N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (mezcla de diastereómeros). LC/MS (ESI): 579,24. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,85 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (m, 3H), 3,20 (m, 6H), 2,88 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,21 (m, 5H).

Ejemplo 1071: 5-cloro-N*2*-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

1071a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por 2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamina para producir 5-cloro-N*2*-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 546,26. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,18 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,09 (m, 5H), 2,89 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 1072: 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

1072a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por 2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamina para producir 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. LC/MS (ESI): 587,18. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,48 (s, 2H), 8,67 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,15 (m, 2H),

6,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,12 (m, 5H), 2,88 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,32 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

5 Ejemplo 1073: 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10 1073a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por 2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamina para producir 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida. LC/MS (ESI): 537,20. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,71 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (m, 4H), 3,11 (m, 6H), 2,79 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 1,44 (m, 2H).

15 Ejemplo 1074: N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple A)

20 1074a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por N*7*-(2,2-difluoro-etil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina para producir N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple A). Primer pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 573,25. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,14 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,41 (td, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,34 (m, 4H).

Ejemplo 1075: N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple B)

30 1075a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por N*7*-(2,2-difluoro-etil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina para producir N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple B). Segundo pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 573,25. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,14 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,41 (td, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,34 (m, 4H).

40 Ejemplo 1076: 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

45 1076a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por *7*-(2,2-difluoro-etil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina para producir 5-cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 540,27. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,99 (m, 2H), 8,71 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,38 (td, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,34 (m, 2H).

50 Ejemplo 1077: 2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

55 1077a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por N*7*-(2,2-difluoro-etil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina para producir 2-[5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. LC/MS (ESI): 581,24. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,46 (s, 1H), 8,99 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 6,38 (td, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 2,29 (m, 4H), 1,31 (m, 2H).

60 Ejemplo 1078: 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

65

- 1078a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina se sustituyó por N*7*-(2,2-difluoro-etil)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1,7-diamina para producir 2-(5-cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-1-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida. LC/MS (ESI): 531,23. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,07 (m, 2H), 8,87 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,38 (td, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,68 - 2,86 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,33 (m, 2H).
- 5 Ejemplo 1079: 2-(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N-cianometil-3-fluoro-benzamida
- 1079a) Preparado análogamente al ejemplo 1044 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina para producir 2-(5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N-cianometil-3-fluoro-benzamida. LC/MS (ESI): 524,31. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,31 (m, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,34 Hz), 4,29 (d, 2H, J = 5,56 Hz), 3,70 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,88 - 3,10 (m, 7H), 2,67 (m, 1H).
- 15 Ejemplo 1080: 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida
- 1080a) Preparado análogamente al ejemplo 1044 cambiando 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona con 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona para producir 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida. LC/MS (ESI): 508,22. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,23 (m, 1H), 9,16 (m, 1H), 9,13 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 7,05 (m, 2H), 4,27 (d, 2H, J = 5,30 Hz), 2,10 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,27 (s, 6H).
- 20 Ejemplo 1081: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 1081a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-amina y morfolina con 2-metoxietilamina para producir 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 601,28. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,43 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,42 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,57 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (m, 7H), 2,78 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,68 (m, 5H), 1,33 (m, 2H).
- 25 Ejemplo 1082: 1-(2-(5-cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-bencenosulfonyl)-pirrolidina-3-ol
- 1082a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con 1-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencenosulfonyl]-pirrolidina-3-ol y morfolina con 2-metoxietilamina para producir 1-(2-(5-cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-bencenosulfonyl)-pirrolidina-3-ol (Mezcla de enantiómeros y diastereómeros). LC/MS (ESI): 617,27. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,43 (s, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, 8,08 Hz), 7,55 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (m, 6H), 3,03 (d, 1H, J = 10,36 Hz), 2,78 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,30 (m, 2H).
- 30 Ejemplo 1083: 1-(2-(5-cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N-N-dimetil-bencenosulfonamida
- 1083a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y morfolina se sustituyó por 2-metoxietilamina para producir 2-(5-cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. LC/MS (ESI): 575,29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 6,89 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,26 (m, 2H), 1,33 (m, 2H).
- 35 Ejemplo 1084: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 40 Ejemplo 1084: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 45 Ejemplo 1084: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 50 Ejemplo 1084: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 55 Ejemplo 1084: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 60 Ejemplo 1084: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 65 Ejemplo 1084: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

- 1084a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina y morfolina se sustituyó por 2-metoxietilamina para producir 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 574,29. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,53 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,89 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,78 (m, 5H), 2,24 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,15 (d, 6H, J = 6,82 Hz).
Ejemplo 1085: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina
- 1085a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirazol-1-il-fenil)-amina y morfolina se sustituyó por 2-metoxietilamina para producir 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 534,31. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,40 (m, 2H), 8,24 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).
- Ejemplo 1086: 1-(2-{5-cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida
- 1086a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-N-metil-benzamida y morfolina se sustituyó por 2-metoxietilamina para producir 2-{5-cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida. LC/MS (ESI): 525,32. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,78 (m, 1H), 8,51 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,35 (m, 2H).
- Ejemplo 1087: 2-{5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ilamino)-etanol
- 1087a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-amina y morfolina con etanolamina para producir 2-(2-{5-cloro-4-(2-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ilamino)-etanol. LC/MS (ESI): 587,23. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,45 (s, 1H), 8,43 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,89 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,26 (m, 2H); 1,65 (m, 4H), 1,27 (m, 2H).
- Ejemplo 1088: 1-(2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol
- 1088a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con 1-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-3-ol y morfolina con etanolamina para producir 1-(2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol (Mezcla de enantiómeros y diastereómeros). LC/MS (ESI): 603,21. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,43 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,78 (m, 3H), 2,25 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,33 (m, 2H).
- Ejemplo 1089: 2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 1089a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina y morfolina se sustituyó por etanolamina para producir 2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. LC/MS (ESI): 561,25. 1H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,42 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,59 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,89 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,72 (s, 6H), 2,27 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).
- Ejemplo 1090: 2-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ilamino)-etanol

- 1090a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y morfolina se sustituyó por etanolamina para producir 2-(2-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ilamino)-etanol. LC/MS (ESI): 560,25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,53 (s, 1H), 8,42 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,83 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,83 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,89 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (m, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,16 (d, 6H, J = 6,82 Hz).
- 5 Ejemplo 1091: 2-{2-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ilamino}-etanol
- 1091a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirazol-1-il-fenil)-amina y morfolina se sustituyó por etanolamina para producir 2-{2-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-7-ilamino}-etanol. LC/MS (ESI): 520,22. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 10,36 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,22 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,57 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (t, 2H, J = 5,06 Hz), 3,27 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).
- 15 Ejemplo 1092: 2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida
- 1092a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y morfolina se sustituyó por etanolamina para producir 2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida. LC/MS (ESI): 511,29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 11,69 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,37 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 7,12 (t, 1H, J = 7,58 Hz), 6,91 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,33 (m, 2H).
- 20 Ejemplo 1093: 2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ácido benzoico 2-metoxi-éter etílico
- 1093a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ácido benzoico 2-metoxi-éter etílico y morfolina se sustituyó por etanolamina para producir 2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ácido benzoico 2-metoxi-éter etílico. LC/MS (ESI): 556,32. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 10,88 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,49 (m, 2H), 7,18 (t, 1H, J = 7,57 Hz), 6,91 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,80 (m, 5H), 2,26 (m, 2H), 1,34 (m, 2H).
- 25 Ejemplo 1094: N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple A)
- 1094a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida y morfolina se sustituyó por etanolamina para producir N-[(1R,2R)-2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil]-metanosulfonamida (Diastereómero simple A). Primer pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 553,28. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,64 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,22 (m, 4H).
- 30 Ejemplo 1095: N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero simple B)
- 1095a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida y morfolina se sustituyó por etanolamina para producir N-[(1R,2R)-2-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil]-metanosulfonamida (Diastereómero simple B). Segundo pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 553,28. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,64 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,22 (m, 4H).
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Ejemplo 1096: (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero A)

5 1096a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando morfolina con etanolamina para producir (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amina de ácido carboxílico (Diastereómero A). Primer pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 513,29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 7,94 (d, 2H, J = 4,04 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (d, 2H, J = 5,30 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,54 - 2,64 (m, 9H), 2,10 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 1,96 (m, 2H), 1,40 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 1097: (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero B)

15 1097a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando morfolina con etanolamina para producir (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amina de ácido carboxílico (Diastereómero B). Segundo pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 513,29. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 7,94 (d, 2H, J = 4,04 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,58 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (d, 2H, J = 5,30 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,54 - 2,64 (m, 9H), 2,10 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 1,96 (m, 2H), 1,40 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 1098: 1-(2-{5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

25 1098a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con 1-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-3-ol y morfolina con N-metilpiperazina para producir 1-(2-{5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metoxi-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol (Mezcla de enantiómeros y diastereómeros). LC/MS (ESI): 642,38. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,43 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,87 (d, 1H, J = 8,09 Hz), 7,57 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,31 (m, 5H), 3,23 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,67 - 2,80 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,41 (m, 2H).

35 Ejemplo 1099: 1-(2-{5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

40 1099a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina y morfolina se sustituyó por N-metilpiperazina para producir 2-{5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. LC/MS (ESI): 600,35. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,67 - 2,80 (m, 4H), 2,64 (s, 6H), 2,17 (m, 2H), 1,37 (m, 2H).

45 Ejemplo 1100: 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

50 1100a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina y morfolina se sustituyó por N-metilpiperazina para producir 5-cloro-N*2*-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina. LC/MS (ESI): 599,35. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,66 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,64 - 2,80 (m, 5H), 2,18 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,16 (m, 6H).

Ejemplo 1101: N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero A)

60 1101a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida y morfolina se sustituyó por N-metilpiperazina para producir N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-8,9-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero A). Primer pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 592,36. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,07 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,59 Hz), 6,92 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (m,

3H), 3,38 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,66 - 2,71 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,37 (m, 7H).

Ejemplo 1102: N-((1R,2R)-2-(5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero B)

1102a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico con N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida y morfolina se sustituyó por N-metilpiperazina para producir N-((1R,2R)-2-(5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-8,9-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (Diastereómero B). Segundo pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 592,36. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,03 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,60 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,71 - 2,86 (m, 8H), 2,17 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,27 - 1,43 (m, 7H).

Ejemplo 1103: (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero A)

1103a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando morfolina con N-metilpiperazina para producir (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amina de ácido carboxílico (Diastereómero A). Primer pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 552,38. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,71 - 2,92 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (m, 4H).

Ejemplo 1104: (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (Diastereómero B)

1104a) Preparado análogamente al ejemplo 1047 cambiando morfolina con N-metilpiperazina para producir (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazina-1-il)-6,7,8,9-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amina de ácido carboxílico (Diastereómero B). Segundo pico de elución desde purificación HPLC. LC/MS (ESI): 552,38. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,71 - 2,92 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (m, 4H).

Ejemplo 1111. 2-(5-cloro-2-[3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-éter isopropílico de ácido benzoico

1111a) 3-(3-cloro-propil)-8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepina-2-ona se preparó a partir de 8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepina-2-ona y 1-bromo-3-cloropropano análogamente al ejemplo 251a. El producto se aisló como un sólido de color marrón (5.87 g, 84%). LC/MS (ESI+) 266 (M+H).

En un matraz de fondo redondo de un cuello se añadió 3-(3-cloro-propil)-8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepina-2-ona (2,5 g, 0,0094 mol), hidrocloreuro de dimetilamina (1,534 g, 0,01882 mol), yoduro de potasio (0,468 g, 0,00282 mol) y carbonato de potasio (5,201 g, 0,03763 mol) en acetonitrilo (25 mL), y la reacción se agitó durante toda la noche a 50 °C. A continuación, la mezcla de reacción se dispersó en agua y diclorometano, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano y el extracto orgánico combinado se lavó con agua. A continuación, la solución orgánica se extrajo dos veces con 100 mL de solución de HCl (~4N) y el extracto acuoso se lavó una vez con diclorometano (50 mL). La solución acuosa del clorhidrato que se obtuvo se basificó con Na₂CO₃ sólido para pH 11. La extracción con diclorometano, el secado de los extractos (MgSO₄), la concentración y el secado a alto vacío proporcionó 3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepina-2-ona, que se utilizó sin purificación adicional (aceite, 1,13 g, 44%). LC/MS (ESI+) 275 (M+1).

1111c) Siguiendo procedimientos similares al ejemplo 251b-d, 3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-1,3-dihidro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtió mediante la reducción de la olefina, nitración, y la reducción del grupo nitro- a amino- para una mezcla 1:1 de [7-amino-3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 9-amino-3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona, que se utilizó a continuación sin separación.

1111d) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 241 i, una mezcla 1:1 de [7-amino-3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 9-amino-3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-(5-cloro-2-[3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-éster

isopropílico de ácido benzoico como un sólido de color amarillo (7 mg, 7%) (El disolvente, isopropanol, desplazó la benzamida metilamida en este ejemplo). MP: 63-90 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11,12 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,33 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,46 (aparente t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,41 (d, J = 5,3 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 581,05 (M+H).

5 Ejemplo 1112. 2-{7-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metil-acetamida

10 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida, preparado análogamente al ejemplo 258a-b, y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (42 mg, 40%) como un sólido de color blanco. MP: 92-104 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,33 (s ancho, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,86 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 565,99 (M+H).

15 Ejemplo 1113. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metil-acetamida

20 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metil-acetamida (41 mg, 41%) como un sólido de color blanco. MP: 113-130 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s ancho, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,89 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,69 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 581,95 (M+H).

25 Ejemplo 1114. 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

30 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (34 mg, 33%) como un sólido de color amarillo pálido. MP: 200-216 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11,01 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (s ancho, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,25 (s ancho, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,04 (d, 4,8 Hz, 3H), 2,89 (5,2 Hz, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,70 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 524,11 (M+H).

35 Ejemplo 1115. 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-benzamida

40 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-benzamida (37 mg, 34%) como un sólido de color amarillo pálido. MP: 99-110 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,96 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,08 (aparente t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,16 (s ancho, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,89 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 538,10 (M+H).

45 Ejemplo 1116. 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

50 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (24 mg, 24%) como un sólido de color blanquecino. MP: 119-130 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,21 (s ancho, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,0 Hz, 3 H), 2,87 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,58 (s, 4H); LC/MS (ESI+): 542,30 (M+H).

55 Ejemplo 1117. (2-exo,3-exo)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

60 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido

carboxílico se convirtieron en (2-exo,3-exo)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (45 mg, 40%) como un sólido de color blanco. MP: 90-103 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s ancho, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,58 (s ancho, 1H), 5,30 (s ancho, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,89 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,87 (m, 6H), 2,70 (m, 4H), 2,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI⁺): 526,01 (M+H).

Ejemplo 1118. 2-{7-[5-cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metil-acetamida

Seguendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y (5-cloro-2-metoxi-fenil)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metil-acetamida (68 mg, 60%) como un sólido de color blanco. MP: 127-136 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,89 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,68 (m, 4H); LC/MS (ESI⁺): 530,98 (M+H).

Ejemplo 1119. 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida

Seguendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida como un sólido de color amarillo claro (36 mg, 32%). MP: 95-105 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s ancho, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,15 (s ancho, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (quieto, J = 6,8 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,57 (aparente s, 4H), 1,10 (t, J = 6,8 Hz, 3H); LC/MS (ESI⁺): 570,01 (M+H).

Ejemplo 1120. 5-cloro-N²*-[3-(2-metanosulfonyl-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

Seguendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonyl-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, preparado análogamente al ejemplo 258a-b desde 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina y se generó in situ ácido trifluoro-metanosulfónico 2-éster metanosulfonyl-etil, y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 5-cloro-N²*-[3-(2-metanosulfonyl-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina (68 mg, 60%) como un sólido de color blanco. MP: 89-100 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,69 (m, 4H); LC/MS (ESI⁺): 617,08 (M+H).

Ejemplo 1121. 1-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-2-dimetilamino-etanona

1121a) En un matraz de fondo redondo de un cuello se añadió 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,490 g, 2,20 mmol), hidrocloreto de cloruro de dimetilamino-acetilo (0,4181 g, 2,646 mmol) y trietilamina (0,7683 mL, 5,512 mmol) en cloruro de metileno (11 mL) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se dispersó en agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y el extracto orgánico combinado se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, y el producto, 2-dimetilamino-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-etanona, se aisló mediante cromatografía flash (SiO₂, MeOH/diclorometano 0 - 10%) como un aceite (600 mg, 90%). LC/MS (ESI⁺): 308,04 (M+H).

1121b) Seguendo un procedimiento similar al ejemplo 256b, 2-dimetilamino-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-etanona se convirtió a 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-dimetilamino-etanona como un sólido ceroso de color marrón (500 mg, 100%). LC/MS (ESI⁺): 277,89 (M+H).

1121c) Seguendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-dimetilamino-etanona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 1-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-2-dimetilamino-etanona (28 mg, 20%) como un sólido de color blanco. MP: 84-101 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 2 rotámeros observados; signos de rotámero menor marcados con **) δ 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,15* (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45* (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,63* (s, 1H), 6,60-6,45 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,17 (m, 6H), 2,88 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,31 (s, 6H); LC/MS (ESI⁺): 596,27 (M+H).

Ejemplo 1122. N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

5 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se convirtieron en N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (31 mg, 29%) como un sólido de color blanco. MP: 216-235 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (m, 6H), 2,24 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (m, 2H); LC/MS (ESI⁺): 601,40 (M+H).

Ejemplo 1123. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il amino)-pirimidina-4-il amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

15 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico se convirtieron en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico como un sólido de color blanco (35 mg, 40%). MP: 109-127 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,31 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 5,30 (s ancho, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (s ancho, 6H), 2,70 (s ancho, 4H), 2,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H); LC/MS (ESI⁺): 540,25 (M+H).

25 Ejemplo 1124. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

30 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico se convirtieron en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (47 mg, 56%) como un sólido de color blanco. MP: 135-145 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s ancho, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 5,32 (s ancho, 1H), 4,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,89 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,88 (m, 6H), 2,71 (s ancho, 4H), 2,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H); LC/MS (ESI⁺): 526,21 (M+H).

35 Ejemplo 1125. N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

40 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-dimetilamino-etanona y -[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se convirtieron en N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (57 mg, 51%) como un sólido de color blanco. MP: 128-141 °C; ¹H-NMR (CDCl₃; 2 rotámeros observados; signos de rotámero menos marcados con "**") 8,07 (s, 1H), 8,04* (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,37 (s, 1), 6,68* (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,50-5,30 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,25 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,38 (m, 4H); LC/MS (ESI⁺): 580,20 (M+H).

50 Ejemplo 1126. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida

55 Siguiendo una secuencia de procedimientos similar al ejemplo 1111 a-d, 7-amino-8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida como un sólido de color amarillo pálido (15 mg, 8%). MP: 92-100 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11,04 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,69 (m, 6H), 3,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,41 (s ancho, 4H), 2,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H); LC/MS (ESI⁺): 594,23 (M+H).

60 Ejemplo 1127. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metil-acetamida

65 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida, preparado análogamente al ejemplo 258a-b, y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metil-acetamida (49 mg, 40%) como un sólido de color gris claro. MP: 169-176 °C; ¹H-NMR

(CDCI3) δ 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 7,28 (d" J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,14 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,89 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,88 (m, 4H), 2,71 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 552,36 (M+H).

5 Ejemplo 1128. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico.

10 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico se convirtieron en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (43 mg, 46%) como un sólido de color tostado. MP: 132-146 °C; 1H-NMR (CDCI3) δ 8,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (m, 2H), 5,58 (s ancho, 1H), 5,33 (s ancho, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 5H), 2,70 (m, 4H), 2,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H); LC/MS (ESI+): 561,18 (M+H).

15 Ejemplo 1129. 5-cloro-N*2*-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

20 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, (3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 5-cloro-N*2*-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina (50 mg, 50%) como un sólido de color tostado. MP: 165-171 °C; 1H-NMR (CDCI3) δ 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 3,00-2,50 (br, 10H), 1,15 (br, 3H); LC/MS (ESI+): 539,30 (M+H).

25 Ejemplo 1130. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetilacetamida

30 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenil)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color blanco (27 mg, 28%). MP: 65-85 °C; 1H-NMR (CDCI3) δ 8,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 511,23 (M+H).

35 Ejemplo 1131. 1-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-2-dimetilamino-etanona

40 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-dimetilamino-etanona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenil)-amina se convirtieron en 1-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-2-dimetilamino-etanona como un sólido de color blanco (22 mg, 23%). MP: 76-99 °C; 1H-NMR (CDCI3, 2 rotámeros observados; signos de rotámero menor marcados con "**") δ 8,46* (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,66 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 3,22* (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,92-2,78 (m, 4H), 2,33 (s, 6H); LC/MS (ESI+): 511,19 (M+H).

45 Ejemplo 1132. 5-cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

50 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenil)-amina se convirtieron en 5-cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina como un sólido de color blanco (58 mg, 58%). MP: 64-70 °C; 1H-NMR (CDCI3) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,69 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 532,17 (M+H).

55 Ejemplo 1133. 9-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona

60 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-3-etil-8-metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona, que se preparó análogamente al ejemplo 251d, y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 9-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-

65

1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona (69 mg, 50%) como un sólido de color beige. MP: 87-103 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,95 (s ancho, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,40 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 1,10 (m, 3H); LC/MS (ESI+): 553,29 (M+H).

5 Ejemplo 1134. 2-[5-cloro-2-(3-etil-7-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-6-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-benzamida

10 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-etil-8-metoxi-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(3-etil-7-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-6-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-benzamida (21 mg, 9%) como un sólido de color tostado. MP: 117-141 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 11,03 (s ancho, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,03 (s ancho, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (s ancho, 1H), 6,18 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (s ancho, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,39 (s ancho, 2H), 3,14 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC/MS (ESI+): 509,18 (M+H).

15 Ejemplo 1135. 2-(7-[5-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida

20 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenil)-amina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenil)-amina se convirtieron en 2-(7-[5-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida (69 mg, 77%) como un sólido de color gris claro. MP: 81-95 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s ancho, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 2,90 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,71 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 497,10 (M+H).

25 Ejemplo 1136. 3-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida

30 1136a) 3-amino-4-metoxi-benzamida (1,00 g, 0,00602 mol) en tetrahidrofurano (40 mL) se trató con 2,4,5-tricloro-pirimidina (0,8278 mL, 0,007221 mol), y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, y después durante 4 horas a 50 °C. La mezcla se dispersó en agua y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron, y el producto se aisló por cromatografía (Sílice, MeOH/diclorometano 0 - 3%), seguido por cristalización de metanol para producir 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzamida como un sólido de color blanco (1,26 g, 64%). LC/MS (ESI+): 313,04 (M+H). 1136b) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzamida se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida (32 mg, 30%) como un sólido de color beige. MP: 163-174 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,75 (s ancho, 1H), 5,24 (s ancho, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,58 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 554,32 (M+H).

40 Ejemplo 1137. 3-[5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida

45 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzamida se convirtieron en 3-[5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-4-ciclohexil-benzamida (50 mg, 40%) como un sólido de color beige. MP: 232-243 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,68 (s ancho, 1H), 5,22 (s ancho, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,58 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 575,28 (M+H).

50 Ejemplo 1138. 3-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida

55 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, (8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzamida se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida (33 mg, 30%) como un sólido de color beige. MP: 225-236 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 3,35 (s ancho, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,70 (s ancho, 1H), 5,25 (s ancho, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,89 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,58 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 540,30 (M+H).

60

65

Ejemplo 1139. 3-{5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-4-metoxi-benzamida

5 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-dimetilamino-etanona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzamida se convirtieron en 3-{5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilo)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-4-metoxi-benzamida (59 mg, 50%) como un sólido de color tostado. MP: 226-233 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,79 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,44 (s ancho, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,78 (s ancho, 1H), 5,31 (s ancho, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,29 (s, 6H); LC/MS (ESI+): 554,35 (M+H).

10 Ejemplo 1140. 3-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-4-metoxi-benzamida

15 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzamida se convirtieron en 3-{5-cloro-2-[8-metoxi-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-4-metoxi-benzamida (5 mg, 5%) como un sólido de color tostado. MP: 218-225 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,73 (s ancho, 1H), 5,26 (s ancho, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,87 (s ancho, 2H), 2,76-2,65 (m, 8H); LC/MS (ESI+): 527,13 (M+H).

20 Ejemplo 1141. 2-{7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

25 1141a) A una solución de 2-nitro-cloruro de bencenosulfonil (15 g, 0,068 mol) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadió carbonato de sodio (10,76 g, 0,1015 mol) y 2.000 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (40,61 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se dispersó en agua y diclorometano, y el extracto acuoso se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron, y el residuo sólido se recristalizó en MeOH para producir N,N-dimetil-2-nitro-bencenosulfonamida (14,7 g, 94%) como un sólido de color blanco. LC/MS (ESI+): 230,92 (M+H).

30 1141b) Siguiendo un procedimiento similar al 263b, N,N-dimetil-2-nitro-bencenosulfonamida se convirtió en 2-amino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (19,1 g, 86%) como un sólido de color blanquecino. LC/MS (ESI+): 201,09 (M+H).

35 1141c) 2-amino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (10,00 g, 49,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 mL) se trató con dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (3,99 g) a 0 °C, después se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (8,587 mL, 74,90 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C, y luego durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, y luego con agua. El precipitado se recogió por filtración y se recristalizó de metanol para producir 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un sólido de color gris claro (9,3 g, 52%). LC/MS (ESI+): 346,93 (M+H).

40 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (47 mg, 42%) como un sólido de color tostado. MP: 218-225 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,32 (s ancho, 1H), 8,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,71 (m, 4H), 2,67 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 588,15 (M+H).

45 Ejemplo 1142. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

50 1142a) Siguiendo un procedimiento similar al 1141 c, hidrocloreto de 2-metanosulfonil-fenilamina y 2,4,5-tricloro-pirimidina se convirtieron en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metanosulfonil-fenil)-amina (3,9 g, 40%) como un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI+): 317,98 (M+H).

55 1142b) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metanosulfonil-fenil)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (39 mg, 37%) como un sólido de color tostado. MP: 77-99 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,28 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,70 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 559,10 (M+H).

60 Ejemplo 1143. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-acetamida

- 5 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metanosulfonil-fenil)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-acetamida (27 mg, 25%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 111-123 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,29 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,23 (s ancho, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 6H); LC/MS (ESI⁺): 531,23 (M+H).
- 10 Ejemplo 1144. 2-{7-[5-cloro-4-(2-etoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetilacetamida
- 15 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-etoxi-fenil)-amina, que se preparó análogamente al 1136a, se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-etoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (43 mg, 43%) como un sólido de color blanco. MP: 60-79 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s ancho, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC/MS (ESI⁺): 525,31 (M+H).
- 20 Ejemplo 1145. 2-{7-[5-cloro-4-(3-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida
- 25 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(3-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(3-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (56 mg, 50%) como un sólido de color tostado. MP: 91-111 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,04 (s ancho, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,62 (m, 2H); LC/MS (ESI⁺): 566,35 (M+H).
- 30 Ejemplo 1146. 4-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metoxi-benzamida
- 35 1146a) 3-metoxi-4-nitro-éster metílico de ácido benzoico (1.000 g, 0,004735 mol) y amoniaco 7N (1 mL, 0,04 mol) en metanol se calentó en metanol (20 mL) a 80 °C durante toda la noche en un tubo sellado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después a 0 °C, cuando 3-metoxi-4-nitro-benzamida se precipitó (0,66 g, 71 %), y se recogió por filtración. Sólido de color amarillo. LC/MS (ESI⁺): 196,96 (M+H).
- 40 1146b) Siguiendo una secuencia de reacciones análogas al 263b y 1136a 3-metoxi-4-nitro-benzamida se convirtió en 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-benzamida (1,0 g, 31 %) como un sólido de color amarillo. LC/MS (ESI⁺): 313,00 (M+H).
- 45 1146b) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-benzamida se convirtieron en 4-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metoxi-benzamida (57 mg, 50%) como un sólido de color amarillo. MP: 113-131 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,663 (s ancho, 1H) 5,75 (s ancho, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,74 (m, 2H); LC/MS (ESI⁺): 554,17 (M+H).
- 50 Ejemplo 1147. 2-{7-[5-cloro-4-(2-cianometoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida
- 55 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoil-acetonitrilo se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-cianometoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (35 mg, 34%) como un sólido de color blanco. MP: 77-93 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,69 (m, 4H); LC/MS (ESI⁺): 536,14 (M+H).
- 60 Ejemplo 1148. 5-cloro-N²*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-(2-metanosulfonil-fenil)-pirimidina-2,4-diamina
- 65 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metanosulfonil-fenil)-amina se convirtieron en 5-cloro-N²*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-(2-metanosulfonil-fenil)-

pirimidina-2,4-diamina (58 mg, 58%) como un sólido de color blanco. MP: 85-100 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,29 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (s ancho, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,68 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 580,14 (M+H).

5 Ejemplo 1149. 2-{7-[5-cloro-4-(5-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

1149b) Siguiendo una secuencia de reacciones análogas al 263b y 1136a 4-metoxi-3-nitro-benzonitrilo se convirtió en 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzonitrilo (90 mg, 9%) como un sólido de color blanco. LC/MS (ESI+): 295,00 (M+H).

15 1149b) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzonitrilo se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(5-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (41 mg, 50%) como un sólido de color blanquecino. MP: 86-105 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 2,68 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 536,19 (M+H).

20 Ejemplo 1150. 2-{7-[5-cloro-4-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

25 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (48 mg, 44%) como un sólido de color blanco. MP: 227-242 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,02 (s, 2H), 7,48 (m, 3H), 6,92 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 566,24 (M+H).

30 Ejemplo 1151. 2-{7-[5-cloro-4-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

35 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1142a,b, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-propano-2-sulfonil)-fenil-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-[2-propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (79 mg, 51 %) como un sólido de color blanco. MP: 83-94 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,50 (s, 1H), 8,55 (d) J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (s ancho, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 6H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 587,21 (M+H).

40 Ejemplo 1152. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

45 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (40 mg, 30%) como un sólido de color blanco. MP: 84-101 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,35 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (s ancho, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 609,19 (M+H).

55 Ejemplo 1153. 4-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida

60 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-benzamida se convirtieron en 4-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida (48 mg, 40%) como un sólido de color blanquecino. MP: 220-223 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,25 (s ancho, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,51 (s ancho, 1H), 5,45 (s ancho, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 2,95 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,79 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 571,24 (M+H).

65 Ejemplo 1154. 2-{7-[5-cloro-4-(5-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-acetamida

5 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metoxi-benzonitrilo se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(5-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-acetamida (13 mg, 18%) como un sólido de color blanco. MP: 100-125 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,52 (s ancho, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,71 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 508,19 (M+H).

10 Ejemplo 1155. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-1-pirrolidina-1-il-etanona

15 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-1-pirrolidina-1-il-etanona, preparado análogamente al ejemplo 258a-b, y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-1-pirrolidina-1-il-etanona (33 mg, 27%) como un sólido de color blanco. MP: 82-105 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,72 (s ancho, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 622,32 (M+H).

20 Ejemplo 1156. 4-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida

25 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-benzamida se convirtieron en 4-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida (28 mg, 22%) como un sólido de color roto. MP: 100-112 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,14 (s ancho, 1H), 5,55 (s ancho, 1 H), 4,05 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,78 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 527,17 (M+H).

30 Ejemplo 1157. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

35 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-1-pirrolidina-1-il-etanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (59 mg, 47%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 75-93 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,32 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,71 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 614,19 (M+H).

40 Ejemplo 1158. 2-{7-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-1-pirrolidina-1-il-etanona

45 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-1-pirrolidina-1-il-etanona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-1-pirrolidina-1-il-etanona (39 mg, 32%) como un sólido de color blanco. MP: 88-105 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (m, 4H), 3,27 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,73 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 613,19 (M+H).

50 Ejemplo 1159. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico.

55 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-1-pirrolidina-1-il-etanona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico se convirtieron en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (40 mg, 40%) como un sólido de color beige. MP: 126-145°C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,78 (s ancho, 1H), 5,41 (s ancho, 1 H), 4,43 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,87 (m, 5H), 2,73 (m, 4H), 2,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H); LC/MS (ESI+): 566,22 (M+H).

60 Ejemplo 1160. N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

65

5 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-1-pirrolidina-1-il-etanona y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se convirtieron en N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (48,63 mg, 49%) como un sólido de color blanco. MP: 120-135 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 7,92 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,92 (s ancho, 1H), 5,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 3,20 (m, 3H), 2,91 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,50 (m, 1H), 1,34 (m, 3H); LC/MS (ESI+): 606,20 (M+H).

10 Ejemplo 1161. 4-{5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida

15 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-benzamida se convirtieron en 4-{5-cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida (15 mg, 15%) como un sólido de color tostado. MP: 207-217 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,20 (s ancho, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,73 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 575,17 (M+H).

20 Ejemplo 1162. 2-{7-[5-cloro-4-[4-metoxi-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

25 Siguiendo un procedimiento similar al 1151, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[4-metoxi-2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina se convirtieron en 2-(7-{5-cloro-4-[4-metoxi-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (30 mg, 20%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 68-79 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 617,20 (M+H).

30 Ejemplo 1163. 2-{7-[5-cloro-4-(4-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

35 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-benzonitrilo, que se preparó de forma similar al 1149a, se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(4-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (42 mg, 42%) como un sólido de color blanco. MP: 92-105 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,72 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 536,17 (M+H).

40 Ejemplo 1164. 5-cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

45 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-propano-2-sulfonil)-fenil]-amina se convirtieron en 5-cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (27 mg, 24%) como un sólido de color blanco. MP: 89-99 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,52 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,69 (m, 6H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 608,16 (M+H).

50 Ejemplo 1165. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

55 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (30 mg, 28%) como un sólido de color amarillo. MP: 54-64 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,74 (s, 6H); LC/MS (ESI+): 561,22 (M+H).

60 Ejemplo 1166. 2-{7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

- 5 1166a) 5-fluoro-2-nitro-fenol (10,00 g, 0,06365 mol), sulfato de dimetilo (6,4 mL, 0,068 mol), y carbonato de potasio (10,4 g, 0,0752 mol) se añadieron a N,N-dimetilformamida (80 mL), y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua (400 mL) y el producto, 4-fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno, se precipitó como un sólido de color amarillo, que se recogió por filtración y se lavó con agua, después se secó (12 g, cuantitativo).
- 10 1166b) Se trató 4-fluoro-2-metoxi-1-nitro-benceno (3,00 g, 17,5 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) con 2 M de dimetilamina en THF (30 mL) a 100 °C, en un tubo sellado durante toda la noche. La reacción se enfrió y se desactivó con agua. El producto crudo, (3-metoxi-4-nitro-fenil)-dimetil-amina, se recogió por filtración (2,87 g, 83%).
- 15 1166c) Siguiendo una secuencia de reacciones análogas al 263b y 1136a (3-metoxi-4-nitro-fenil)-dimetil-amina se convirtió en N¹-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetil-benceno-1,4-diamina (3,2 g, 73%) como un sólido de color marrón. LC/MS (ESI+): 313,45 (M+H).
- 20 1166d) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y N¹-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetil-benceno-1,4-diamina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (60 mg, 50%) como un sólido de color blanquecino. MP: 69-83 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,96 (s, 9H), 2,86 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,67 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 554,28 (M+H).
- 25 Ejemplo 1167. 5-cloro-N⁴-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N²-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-yl]-pirimidina-2,4-diamina
- 30 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y N¹-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N⁴,N⁴-dimetil-benceno-1,4-diamina se convirtieron en 5-cloro-N⁴-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N²-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina (60 mg, 50%) como un sólido de color blanquecino. MP: 81-94 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,84 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,67 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 575,21 (M+H).
- 35 Ejemplo 1168. 5-cloro-N²-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 40 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina, que se preparó de manera similar al 1166a-c, se convirtieron en 5-cloro-N²-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (53 mg, 40%) como un sólido de color blanco. MP: 59-82 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,63 (s, 2H), 6,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 606,18 (M+H).
- 45 Ejemplo 1169. 2-{7-[5-cloro-4-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida
- 50 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (29 mg, 20%) como un sólido de color tostado. MP: 51-59 °C.; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,68 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 585,27 (M+H).
- 55 Ejemplo 1170. 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 60 8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (100,00 mg), que se preparó de manera similar al 258a,c, se combinó con 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (133,4 mg, 0,0003842 mol), 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (182,9 uL), y 2-metoxietanol (4 mL) en un tubo Radley. La reacción se calentó a 135°C durante toda la noche. La reacción se neutralizó con Na₂CO₃ saturado, extraído en diclorometano, seguido de un secado (MgSO₄), concentración y purificación por cromatografía flash (SiO₂, MeOH/EtOAc, 0-10 %) para producir 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (76 mg, 36%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 71 - 77 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,32 (s, 1H); 8,50 (d, J = 8,0 Hz; 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0
- 65

Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,64 (s; 1H), 3,89 (s; 2H), 3,86 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,72 (m; 6H); LC/MS (ESI+): 584,14 (M+H).

5 Ejemplo 1171. 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

10 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1170, 8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, que se preparó de una manera similar al 258a,c, y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (105 mg, 54%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 79 - 86 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz; 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (s; 1H), 6,63 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,68 (m, 2H), 2,62 (m; 4H); LC/MS (ESI+): 597,20 (M+H).

15 Ejemplo 1172. 5-cloro-N⁴*(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N²*(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-pirimidina-2,4-diamina

20 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1170, 8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y N¹*(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N⁴*,N⁴*-dimetil-benceno-1,4-diamina se convirtieron en 5-cloro-N⁴*(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N²*(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-pirimidina-2,4-diamina (45 mg, 32%) como un sólido de color blanquecino. MP: 69 - 79 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 2,88 (m; 2H), 2,82 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,71 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 550,20 (M+H).

25 Ejemplo 1173. 5-cloro-N⁴*(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N²*-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

30 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1170, 8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y N¹*(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N⁴*,N⁴*-dimetil-benceno-1,4-diamina se convirtieron en 5-cloro-N⁴*(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N²*-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina (35 mg, 25%) como un sólido de color blanquecino. MP: 74 - 82 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,82 (m; 2H), 2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,60 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 563,28 (M+H).

35 Ejemplo 1174. 5-cloro-N⁴*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N²*(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-pirimidina-2,4-diamina

40 Siguiendo un procedimiento similar al 1170, 8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina se convirtieron en 5-cloro-N⁴*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N²*(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-pirimidina-2,4-diamina (25 mg, 17%) como un sólido de color tostado. MP: 50 - 62 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,73 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 582,28 (M+H).

45 Ejemplo 1175. 5-cloro-N⁴*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N²*-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

50 Siguiendo un procedimiento similar al 1170, 8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina se convirtieron en 5-cloro-N⁴*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N²*-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina (47 mg, 32%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 53 - 65 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,79 (m, 4H), 2,64 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 594,27 (M+H).

55 Ejemplo 1176. 4-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida

60 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida, que se preparó de manera similar al 1146a,b, se convirtieron en 4-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida (104 mg, 51%) como un sólido de color

65

blanco. MP: 138 - 147 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,53 (s ancho, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,04 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,76 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 568,63 (M+H).

5 Ejemplo 1177. 4-(5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida

10 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina, y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida se convirtieron en 4-(5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida (98 mg, 70%) como un sólido de color blanquecino. MP: 85 - 97 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (s ancho, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,04 (m, 1H), 3,01 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,77 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 585,27 (M+H).

15 Ejemplo 1178. 5-cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

20 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-amina, que se preparó de manera similar al 1141a-c, se convirtieron en 5-cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (58 mg, 45%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 85 - 93 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,43 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,69 (m, 6H), 1,79 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 635,24 (M+H).

25 Ejemplo 1179. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

30 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-7-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico se convirtieron en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (39 mg, 30%) como un sólido de color tostado. MP: 110 - 119 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,63 (s ancho, 1H), 5,42 (s ancho, 1H), 4,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (s ancho, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,73 (s ancho, 1H), 1,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H); LC/MS (ESI+): 536,24 (M+H).

35 Ejemplo 1180. 5-cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-pirimidina-2,4-diamina

40 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina se convirtieron en 5-cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-pirimidina-2,4-diamina (38 mg, 30%) como un sólido de color blanquecino. MP: 81 - 87 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,73 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 592,27 (M+H).

45 Ejemplo 1181. 2-{7-[5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida

50 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida (75 mg, 28%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 67 - 74 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,42 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,69 (m, 6H), 1,78 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 614,58 (M+H).

55 Ejemplo 1182. 4-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida

60

65

- 5 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida se convirtieron en 4-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida (42 mg, 34%) como un sólido de color tostado. MP: 85 - 96 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (s ancho, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,00 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,91 (s ancho, 2H), 2,84 (s ancho, 4H), 2,71 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 564,37 (M+H).
- 10 Ejemplo 1183. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 15 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 7-amino-8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un sólido de color blanquecino (66 mg, 57%). MP: 78 - 87 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,70 (m, 6H), 3,47 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,43 (s ancho, 4H), 2,36 (m, 2H), 1,78 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 644,17 (M+H).
- 20 Ejemplo 1184. 2-{7-[5-cloro-4-{2-[(metoxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino}-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida
- 25 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-bencenosulfonamida, que se preparó de manera similar al 1141 a-c, se convirtieron en 2-[7-[5-cloro-4-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino}-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (40 mg, 22%) como un sólido de color blanquecino. MP: 67 - 76 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,22 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (superpuesto* s, 3H), 2,87 (superpuesto* m, 2H), 2,70 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 632,23 (M+H).
- 30 Ejemplo 1185. 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida
- 35 1185a) 5-fluoro-2-nitro-ácido benzoico (5,00 g, 0,0270 mol) en cloruro de metileno (150 mL) se trató con cloruro de oxalilo (2,971 mL, 0,03511 mol), seguido de N,N-dimetilformamida (40 uL, 0,0005 mol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se azeotropó con benceno, luego se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se trató con 2.000 M de metilamina en tetrahidrofurano (20,26 mL) a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado acuoso y posteriormente de agua, y el producto sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. 5-fluoro-N-metil-2-nitro-benzamida (5,35 g, 99%): sólido de color amarillo. LC/MS (ESI+): 199,03 (M+H).
- 40 1185b) 5-fluoro-N-metil-2-nitro-benzamida (3,00 g, 15,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se trató con hidrocloreuro de dimetilamina (2,47 g, 30,3 mmol) en presencia de carbonato de potasio (6,28 g, 45,4 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua. El producto crudo se recogió por filtración, se lavó, se secó y se utilizó sin una nueva purificación. 5-dimetilamino-N-metil-2-nitrobenzamida (3,38 g, 82%): sólido de color amarillo.
- 45 1185c) Siguiendo una secuencia de reacciones análogas al 263b y 1136a 5-dimetilamino-N-metil-2-nitro-benzamida se convirtió en 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-dimetilamino-N-metil-benzamida (4,3 g, cuantitativo) como un sólido de color marrón. LC/MS (ESI+): 340,39 (M+H).
- 50 1185d) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-dimetilamino-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida (83 mg, 50%) como un sólido de color amarillo. MP: 96 - 110 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,21 (s ancho, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,00 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,97 (s, 9H), 2,86 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,65 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 581,25 (M+H).
- 55 Ejemplo 1186. 2-{7-[5-cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida
- 60 1186a) A una suspensión de 2-metoxi-piridina-3-ilamina (1,00 g, 0,00806 mol) y N,N-Diisopropiletilamina (2.1 mL, 0,012 mol) en alcohol isopropílico (20 mL) se le añadió 2,4,5-tricloropirimidina (1,0 mL, 0,0089 mol). La mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión se filtró, el sólido se lavó con isopropanol (10 mL) y luego con hexano (20 mL). Los sólidos se secaron al vacío para obtener (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-piridina-3-il)-amina (1,23 g, 56%) como un sólido de color blanco. LC/MS (ESI+): 271,40 (M+H).

5 1186b) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-piridina-3-il)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (77 mg, 54%) como un sólido de color blanco. MP: 256-250 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 12,23 (s ancho, 1 H), 8,63, (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 2,74 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 498,17 (M+H).

Ejemplo 1187. 2-{7-[5-cloro-4-[4-dimetilamino-2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

15 1187a) En un matraz de fondo redondo de un cuello se disolvió 2,4-difluoro-1-nitro-benceno (10,00 g, 62,86 mmol) en etanol (200 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución preenfriada de 2-propanotiolato de sodio (6,169 g, 62,86 mmol) en etanol (50 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y se filtró el fluoruro sódico, y se lavó con diclorometano. El filtrado se recogió en diclorometano, se lavó con agua, posteriormente la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener una mezcla de productos, como aceite amarillo (13,53 g, 93%). Producto principal: 4-fluoro-2-isopropilsulfanil-1-nitro-benceno. La mezcla inseparable se utilizó en el siguiente paso.

20 1187b) En un matraz de fondo redondo de un cuello, la mezcla de productos obtenida anteriormente (4,00 g, 0,0186 mol) en cloroformo (50 mL, 0,6 mol) se trató con m-CPBA 70 - 75% (13,7 g) a 0 °C, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se desactivó añadiendo una solución diluida de tiosulfato de sodio y bicarbonato de sodio (~1:1), posteriormente se extrajo con cloroformo (3x200 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con una solución diluida de bicarbonato de sodio acuoso, después con agua y por último con salmuera. Posteriormente, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron, cuando el producto regioisomérico principal se cristalizó. La recristalización desde EtOAc/hexanos produjo 4-fluoro-1-nitro-2-(propano-2-sulfonyl)-benceno como un sólido de color amarillo (4,6 g, 34%).

25 1187c) 4-fluoro-1-nitro-2-(propano-2-sulfonyl)-benceno (2,10 g, 8,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se trató con hidrocloreuro de dimetilamina (1,38 g, 17,0 mmol) en presencia de carbonato de potasio (4,11 g, 29,7 mmol) a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se desactivó con agua. El producto crudo se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y se utilizó sin una nueva purificación. Dimetil-[4-nitro-3-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina: sólido de color amarillo (2,3 g, 87%). LC/MS (ESI+): 273,17 (M+H).

30 1187d) Siguiendo una secuencia de reacciones similares al ejemplo 1141b,c, dimetil-[4-nitro-3-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina se convirtió en N*1*-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-N*4*,N*4*-dimetil-2-(propano-2-sulfonyl)-benceno-1,4-diamina como un sólido de color rojo (2,7 g, 25%). LC/MS (ESI+): 389,12 (M+H).

35 1187e) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y N*1*-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-N*4*,N*4*-dimetil-2-(propano-2-sulfonyl)-benceno-1,4-diamina se convirtieron en 2-(7-[5-cloro-4-[4-dimetilamino-2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (41 mg, 22%) como un sólido de color blanco. MP: 81 - 93 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (s, 2H) 3,21 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 630,26 (M+H).

Ejemplo 1188. 2-{7-[5-cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

55 1188a) Siguiendo un procedimiento similar al 1141a, 2-nitro-cloruro de bencenosulfonyl y pirrolidina-3-ol se convirtieron en 1-(2-nitro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-3-ol como un sólido ceroso (12,3 g, cuantitativo).

60 1188b) 1-(2-nitro-bencenosulfonyl)-pirrolidina-3-ol (12,25 g, 0,04499 mol) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se trató con cloruro de tert-butildimetilsilil (8,137 g, 0,05399 mol) y 1H-imidazol (4,594 g, 0,06748 mol) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se dispersó en agua y éter etílico, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter etílico, y los extractos orgánicos se lavaron a fondo con agua y una vez con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para obtener 3-(tert-butildimetil-silaniloxy)-1-(2-nitro-bencenosulfonyl)-pirrolidina como un sólido de color blanquecino (17,4 g, 92%).

65

1188c) Siguiendo una secuencia de reacciones similar al ejemplo 1141b,c, 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(2-nitro-bencenosulfonil)-pirrolidina se convirtió en {2-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina como un sólido de color blanco (9,9 g, 43%). LC/MS (ESI+): 503,09 (M+H).

5 1188d) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y {2-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (69 mg, 30%) como un sólido de color blanco. MP: 70 - 84 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,34 (s ancho, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,39 (m, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 3H); LC/MS (ESI+): 630,23 (M+H).

15 Ejemplo 1189. 2-{7-[5-cloro-4-[4-metoxi-etoxi]-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

20 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il-[4-(2-metoxi-etoxi)-2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina, que se preparó análogamente al 1187a-d, se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-[4-(2-metoxi-etoxi)-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (49 mg, 26%) como un sólido de color blanquecino. MP: 65 - 75 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,05 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,28 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,70 (m, 6H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 661,27 (M+H).

25 Ejemplo 1190. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-piridina-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

30 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (80,00 mg, 0,2884 mmol), (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-piridina-3-il)-amina (86,01 mg, 0,3173 mmol), y N,N-Diisopropiletilamina (57,78 μL, 0,3317 mmol) se combinaron en 1-butanol (3 mL). La reacción se calentó a 135 °C durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió, luego se dispersó en NaHCO₃ diluido y diclorometano, y se separaron las capas. La mezcla acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto se aisló mediante una HPLC preparativa de fase inversa y una neutralización de la sal de TFA para obtener

35 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-piridina-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color blanco (39 g, 26%). MP: 68 - 76 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 2,71 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 512,22 (M+H).

40 Ejemplo 1191. 5-cloro-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

45 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamine y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil]-amina se convirtieron en 5-cloro-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il)-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina (37 mg, 24%) como un sólido de color amarillo claro. MP: 73 - 82 °C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,41 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (m, 6H), 1,78 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 610,14 (M+H).

50 Ejemplo 1192. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-acetilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

55 1192a) En un matraz de fondo redondo se añadió cloruro de metileno (5 mL), seguido de 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (600 mg, 0,003 mol), morfolin-4-il-ácido acético (0,4311 g, 0,00297 mol) y hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio (1322 mg, 0,002835 mol) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió N,N-Diisopropiletilamina (1,881 mL, 0,01080 mol) y el baño de hielo se dejó calentar a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio diluido y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron y el producto se aisló mediante cromatografía flash (SiO₂, acetato de etilo/hexano). 1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-morfolin-4-il-etanona: sólido de color amarillo (0,81 g, 82%). LC/MS (ESI+): 350,25 (M+H).

65

1192b) Siguiendo un procedimiento similar al 258b, 1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-morfolin-4-il-etanona se convirtió en 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-morfolin-4-il-etanona como una espuma blanca (0,74 g, 81%). LC/MS (ESI+): 320,21 (M+H).

5 1192c) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-2-morfolin-4-il-etanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-acetilo)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un sólido de color blanco (38 mg, 14%). MP: 84 - 95 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, mezcla de rotámeros de amida observada, rotámero menor marcado con "**") δ 9,41 * (s ancho, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 8,59* (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09* (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,47* (s ancho, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,67* (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (m, 8H), 3,27 (s ancho, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,76* (6H), 2,75 (s, 6H), 2,69 (m, 1H), 2,56 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 630,21 (M+H).

15 Ejemplo 1193. 7-{5-cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona

20 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 7-amino-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y {2-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}- (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina se convirtieron en 7-{5-cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona como un sólido de color marrón (47 mg, 17%). MP: 86 - 97 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,26 (s ancho, 1H), 4,34 (s ancho, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,27 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,70 (s ancho, 1H); 1,92 (m, 1H), 1,83 (m, 1H); LC/MS (ESI+): 559,23 (M+H).

25 Ejemplo 1194. 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

30 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un sólido de color blanco (16 mg, 6%). MP: 190 - 195 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,79 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,74 (s, 6H); LC/MS (ESI+): 517,19 (M+H).

35 Ejemplo 1195. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

40 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 7-amino-8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona, que se preparó de una manera similar al 251a-d, y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un sólido de color blanco (58 mg, 20%). MP: 75 - 91 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,52 (m, 2H), 2,48 (m, 4H); LC/MS (ESI+): 630,22 (M+H).

50 Ejemplo 1196. 1-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

55 1196a) Una solución de 1-tert-butoxicarbonilamino-ácido ciclopropanocarboxílico (1,00 g, 4,97 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL, 180 mmol) se trató con N,N-carbonildiimidazol (1,61 g, 9,94 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego la mezcla de reacción se trató con 2,000 M de metilamina en tetrahidrofurano gota a gota (7,45 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se dispersó en NaHCO₃ diluido y diclorometano, y luego la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, luego se secaron (MgSO₄) y se concentraron para generar el producto, que se utilizó sin purificación adicional. (1-metilcarbamoil-ciclopropil)-éster tert-butil de ácido carbámico: sólido ceroso de color blanco (1,1 g, 94%). LC/MS (ESI+): 237,03 (M+H).

60 1196b) (1-metilcarbamoil-ciclopropil)-éster tert-butil de ácido carbámico (1,00 g, 4,67 mmol) se trató a 0 °C con ácido trifluoroacético (1,80 mL, 23,3 mmol) en cloruro de metileno (15,00 mL), y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y la sal de TFA cruda de 1-amino-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico (aceite, 1,00 g, 93%) se azeotropó una vez con benceno y se utilizó en el siguiente paso.

- 1196c) Siguiendo un procedimiento similar al 1186a, 1-amino-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico se convirtió en 1-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido de color tostado (0,44 g, 38%). LC/MS (ESI+): 260,95 (M+H). 1196d) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 1-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico se convirtieron en 1-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido de color blanco (58 mg, 20%). MP: 211 - 215 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,39 (s ancho, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,72 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,09 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 475,20 (M+H).
- 5
- 10 Ejemplo 1197. 1-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-cianometil de ácido ciclopropanocarboxílico-amida
- 15 Siguiendo una secuencia de reacciones análogas al 1196a-d, 1-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ácido ciclopropanocarboxílico cianometil-amida se preparó como un sólido de color blanco (86 mg, 46%). MP: 187 - 189 °C; 1H-NMR (CDCl₃) 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 6,84 (s ancho, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,11 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 2,75 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,20 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 500,23 (M+H).
- 20 Ejemplo 1198. 1-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico
- 25 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 1-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico se convirtieron en 1-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-metilamida de ácido ciclopropanocarboxílico como un sólido de color blanco (28 mg, 19%). MP: 118 - 125 °C; 1H-NMR (CDCl₃) 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (s ancho, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (s ancho, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,69 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,09 (s ancho, 2H); LC/MS (ESI+): 502,30 (M+H).
- 30 Ejemplo 1199. 1-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-cianometil de ácido ciclopropanocarboxílico-amida
- 35 Siguiendo una secuencia de reacciones análogas al 1196a-d, 1-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-cianometil de ácido ciclopropanocarboxílico-amida se preparó como un sólido de color blanco (86 mg, 46 %). MP: 120-128 °C; 1H-NMR (CDCl₃) 1H-NMR (CDCl₃) 8,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,10 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,19 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 527,28 (M+H).
- 40 Ejemplo 1200. 2-{7-[5-cloro-4-(2,6-dimetoxi-piridina-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida
- 45 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1190, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2,6-dimetoxi-piridina-3-il)-amina, que se preparó análogamente al 1186a, se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2,6-dimetoxi-piridina-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color blanco (69 mg, 24%). MP: 67 - 76 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,60 (s ancho, 4H); LC/MS (ESI+): 542,28 (M+H).
- 50 Ejemplo 1201. 2-{2-[3-(2-azetidina-1-il-2-oxo-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-5-cloro-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 55 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1190, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-1-azetidina-1-il-etanona, que se preparó de una manera similar al 258a,c, y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{2-[3-(2-azetidina-1-il-2-oxo-ethyl)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-5-cloro-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como un sólido de color blanquecino (59 mg, 30%). MP: 75 - 87 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,75 (s, 8H), 2,67 (m, 4H), 2,31 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 600,28 (M+H).
- 60 Ejemplo 1202. 1-{5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino}-éster isopropílico de ácido ciclopentanocarboxílico.
- 65

- 5 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 258c, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 1-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-metilamida de ácido ciclopentanocarboxílico, que se preparó de una manera similar al 1196a-c, se convirtieron en 1-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-éster isopropílico de ácido ciclopentanocarboxílico como un sólido de color tostado claro (123 mg, 31%) [Isopropanol utilizado como un disolvente que desplazó la metilamina]. MP: 65 - 70 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,93 (h, J = 7,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,05 (d, J = 7,4 Hz, 6H); LC/MS (ESI+): 559,38 (M+H).
- 10 Ejemplo 1203. 1-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-metilamida de ácido ciclopentanocarboxílico
- 15 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1190, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 1-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-metilamida de ácido ciclopentanocarboxílico se convirtieron en 1-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-metilamida de ácido ciclopentanocarboxílico como un sólido de color blanco (26 mg, 7%). MP: 75 - 87 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,75 (s, 8H), 2,67 (m, 4H), 2,31 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 600,28 (M+H).
- 20 Ejemplo 1204. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico
- 25 1204a) 4-metoxi-5,7,8,9-tetrahydro-benzociclohepteno-6-ona (2,25 g, 11,8 mmol), que se preparó de acuerdo con la documentación (Tarnchoppoo, B. Synthesis 1986, 785; Taylor, E. C. y Chiang, C.-S. Tetrahedron Lett. 1977, 1827; Hacksell, U. Et al. J. Med. Chem. 1989, 32, 2311), y morfolina (1,13 mL, 13,0 mmol) se trataron con triacetoxiborohidruro de sodio (3,51 g, 16,6 mmol) y ácido acético (0,672 mL, 11,8 mmol) en tetrahydrofurano (100 mL) a temperatura ambiente durante 3 días (Abdel-Magid, A. F. et al. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849). La mezcla de reacción se concentró y se dispersó en diclorometano y en una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso. La fase orgánica se lavó con agua, se secó en MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía flash (SiO₂; MeOH/DCM 0 - 10%) produjo 4-(4-metoxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-6-il)-morfolina como un sólido de color blanco (3,1 g, 99%). LC/MS (ESI+): 262,0 (M+H).
- 30 1204b) 4-(4-metoxi-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-6-il)-morfolina (2,00 g, 7,65 mmol) se trató con anhídrido trifluoroacético (5,40 mL, 38,3 mmol) y nitrato de potasio (775 mg, 7,66 mmol) en acetonitrilo (20 mL, 400 mmol) a 0 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se disolvió en una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 mL) y cloruro de metileno (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional (100 mL). Los orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir un aceite de color amarillo. La cromatografía (SiO₂; elución de gradiente - 0 a 5% MeOH:DCM) produjo una mezcla de 4-(4-metoxi-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-6-il)-morfolina y 4-(4-metoxi-3-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-6-il)-morfolina. El isómero deseado se aisló por cromatografía en un cartucho SiO₂ (ISCO) de 120 g; con una gradiente de 0 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 55% de acetato de etilo en diclorometano, 5 min cada paso: 4-(4-metoxi-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-6-il)-morfolina (440 mg, 19%), LC/MC (ESI+): 307,05 (M+H).
- 45 1204c) Siguiendo un procedimiento similar al 258b, 4-(4-metoxi-1-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-6-yl)-morfolina se convirtió en 1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina como un sólido de color tostado claro. (386 mg, 99%). LC/MS (ESI+): 277,07 (M+H).
- 50 1204d) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1170, 2-1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico se convirtieron en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (155 mg, 53%) como un sólido de color blanco (una mezcla de diastereoisómeros 1:1). MP: 139-148 °C; 1H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,61 (ancho, 1H), 5,38 (s ancho, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s ancho, 4H), 3,43 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,94 (s, 1 H), 2,72 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,39 (m, 1H); LC/MS (ESI+): 539,16 (M+H).
- 60 Ejemplo 1205. 2-{7-[5-cloro-4-[2-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil]-fenilamino)]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
- 65 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1170, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y {2-[(R)-3-(tert-buuil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina, que se preparó de una manera similar al 1188a-c, se convirtieron en 2-(7-{5-cloro-4-[2-((R)-3-hidroxi-

5 pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilainino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (87 mg, 55%) como un sólido de color blanco. MP: 65 - 79 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (s ancho, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 1,85 (m, 3H); LC/MS (ESI+): 630,32 (M+H).

Ejemplo 1206. 2-{7-[5-cloro-4-[2-metoxi-4-(S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilainino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

10 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1170, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y {2-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-[2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina, que se preparó de una manera similar al 1188a-c, se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilainino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (87 mg, 55%) como un sólido de color blanco. MP: 78 - 89°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,31 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,33 (s ancho, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,87 (m, 3H); LC/MS (ESI+): 630,32 (M+H).

20 Ejemplo 1207. 2-{2-[3-(2-amino-2-metil-propionil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilainino]-5-cloro-pirimidina-4-ilainino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

25 Siguiendo un procedimiento similar al 1170, [2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-1,1-dimetil-2-oxo-etil]-éster tert-butil de ácido carbámico, que se preparó a través de una secuencia de reacciones análogas al 1196a y 258b, y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilainino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-{2-[3-(2-amino-2-metil-propionil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilainino]-5-cloro-pirimidina-4-ilainino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (24 mg, 22%) como un sólido de color blanco. MP: 93 - 101 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,35 (s ancho, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,67 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s ancho, 2H), 2,91 (s ancho, 2H), 2,75 (s, 6H), 1,80 (s ancho, 4H), 1,45 (s, 6H); LC/MS (ESI+): 588,29 (M+H).

30 Ejemplo 1208. 2-{7-[5-cloro-4-(6-metoxi-2-metilamino-piridina-3-ilainino)-pirimidina-2-ilainino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

35 1208a) Siguiendo un procedimiento similar al 1186a, 3-amino-6-metoxi-2-metilaminopiridina (Oguchi, M. et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 3052) se convirtió en N(3)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-6-metoxi-N(2)-metil-piridina-2,3-diamina (1,15 g, 59%) como un sólido de color morado.

40 1208b) Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1190, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y N(3)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-6-metoxi-N(2)-metil-piridina-2,3-diamina se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(6-metoxi-2-metilamino-piridina-3-ilainino)-pirimidina-2-ilainino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color blanco (47 mg, 16%). MP: 191-194 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 541,33 (M+H).

45 Ejemplo 1209. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metilamino-6-morfolin-4-il-piridina-3-ilainino)-pirimidina-2-ilainino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida

50 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1190, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y N*3*-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-N*2*-metil-6-morfolin-4-il-piridina-2,3-diamina, que se preparó de una manera similar al 1208a, se convirtieron en 2-{7-[5-cloro-4-(2-metilamino-6-morfolin-4-il-piridina-3-ilainino)-pirimidina-2-ilainino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color tostado (62 mg, 19%). MP: 97-108 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,24 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,61 (m, 6H); LC/MS (ESI+): 596,35 (M+H).

60 Ejemplo 1210. 2-[5-cloro-2-(1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilainino)-pirimidina-4-ilainino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

65 Siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 1170, 1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilainina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilainino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilainino)-pirimidina-4-ilainino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (49 mg, 46%) como un sólido de color blanco (recámico). MP: 92-104 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,42 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,43 (d, J = 13,4 Hz,

1H), 2,75 (s, 6H), 2,72 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,49 (dd, J = 10,0, 13,4 Hz, 1H), 2,32 (aparente t, 10,0 Hz, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,40 (m, 1H); LC/MS (ESI+): 587,29 (M+H).

5 Ejemplo 1221. 2-[5-cloro-2-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

10 Ejemplo 1221 a. 2-nitro-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-8-ona. Se combinaron ácido tricloroacético (39 g, 0,24 mol), ácido sulfúrico (3 mL, 0,05 mol) y 6-nitro-cromano-4-ona (5.000 g, 0,026 mol) y se calentó a 70 °C. Se añadió lentamente azida sódica (3,36 g, 0,052 mol). La solución resultante se calentó durante 2 horas y se vertió sobre hielo. El compuesto del título se aisló como un sólido de color beige en un rendimiento del 22%. 95% de pureza, LCMS: 209,15 (M+1) 1N NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 10,13, (s, 1H), 8,06 (dd, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H).

15 Ejemplo 1221b. 7-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazepina-5-ona. Obtenida como un sólido de color blanquecino del ejemplo 1221a, rendimiento del 10% en >90% de pureza, MP = 229-230. LCMS: 209,14, NMR (400 MHz, DMSO, d6) δ 8,80 (dd, 1,3 Hz, 1H), 8,70 (bt, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 1,0 Hz, 9,1 Hz), 1H, 4,51-4,49 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 2H).

20 Ejemplo 1221c. 2-amino-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-8-ona. En un matraz de hidrogenación con un contenido de 2-nitro-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-8-ona (0,2 g, 0,001 mol) se añadió metanol (20 mL, 0,5 mol;), seguido de un 10 % de Pd/C (0,02 g). La mezcla de reacción se agitó en un aparato Parr bajo 0,13 MPa (20 psi) durante 90 minutos, se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró bajo presión reducida para obtener 114 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. 97% de pureza, MP = 158-160. LCMS: 179,19 (M+1), NMR (CDCl₃) δ 7,94 (bs, 1H), 6,87 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,43-4,40 (m, 2H), 3,58 (bs, 2H), 2,79-2,76 (m, 2H).

30 Ejemplo 1221 d. 2-[5-cloro-2-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida. En un tubo sellado de 8 ml se colocó 2-amino-6,7-dihidro-9H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-8-ona (0,080 g, 0,45 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (0,16 g, 0,49 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (0,11 g, 0,49 mmol;). Se añadió alcohol isopropílico (2 mL, 0,03 mol). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 40 minutos, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se sobre sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de amina ISCO 0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. LCMS: 457,17 (M+H), HPLC: 95% de pureza, 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,90 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,43 (bd, 4,0 Hz, 1H), 4,42 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,94 (d, J= 4,8 Hz, 3H), 2,81 (t, J= 5,6 Hz, 2H).

40 Ejemplo 1222. 2-[5-cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

45 Ejemplo 1222a. 7-amino-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazepina-5-ona. 7-nitro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazepina-5-ona (del ejemplo 1221a) se redujo análogamente al ejemplo 1221c para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco en un rendimiento del 80%. Pureza >95%, MP = 165-168. LCMS: 179,17, NMR (DMSO) 8,09 (bt, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,65-6,62 (m, 1H), 4,98 (bs, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H).

50 Ejemplo 1222b. 2-[5-cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 7-amino-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazepina-5-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1 d para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco en un rendimiento del 40%, MP= 268-269, LCMS 457,24 (M+H), pureza HPLC = 99%, 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,43 (d, J=6,6 Hz, 2H), 8,65-8,63 (m, 1H), 8,37 (t, J=5,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 1H), 6,86 (d, 8,8 Hz, 1H), 4,27 (t, J=4,3 Hz, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,83 (d, J=3,5 Hz, 3H).

55 Ejemplo 1223. 3-{3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo

60 Ejemplo 1223a. 3-(3-amino-fenil)-propionitrilo se preparó a partir de 3-(3-nitrofenil)-acrilonitrilo análogamente al ejemplo 1c El compuesto del título se aisló como un aceite de color amarillo en un rendimiento del 64%, LCMS (147,16 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,13 (dd, J=8,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,71 (bs, 2H), 2,86 (dd, J= 7,4 Hz, 7,4 Hz, 2H), 2,60 (dd, J=7,4 Hz, 7,4 Hz, 2H).

65 Ejemplo 1223b. 3-[3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-propionitrilo. 3-(3-amino-fenil)-propionitrilo (0,110 g, 0,000752 mol), 2,4,5-tricloro-pirimidina (0,152 g, 0,000828 mol;), carbonato de potasio (0,125 g, 0,90 mmol) y DMF(1,0 mL, 0,014 mol) se calentaron a 85 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo

con CH₂Cl₂ x3, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco. MP = 111-112. Pureza HPLC: 95% LCMS: 295,10 (M+H) 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,21 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, J= 7,6 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,00 (dd, J=7,0 Hz, 7,3 Hz, 2H), 2,67 (dd, J=7,4 Hz, 7,2 Hz, 2H).

5 Ejemplo 1223c. 3-{3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo se preparó a partir de 3-[3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-propionitrilo y 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona análogamente al ejemplo 1d. El compuesto del título se aisló como espuma blanca. Pureza del 99% (HPLC). LCMS: 462,50 (M+H). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,00-3,55 (m, 2H), 2,97 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,69 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,10 (t, J=7,1 Hz, 3H).

10 Ejemplo 1224. 2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

15 Ejemplo 1224a. 1-acetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona. 2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona (preparado como en J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3529-3533) (1,00 g, 5,68 mmol) se disolvió en acetonitrilo anh. (50 ml). Se añadió anhídrido acético (587 µL, 6,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con éter y se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color beige. (1.063 g, 86%) mp 236-239 °C; LCMS: m/z = 219,30 (M+H+), HPLC (pureza del 95%); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 4,64 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,69 (s, 3H).

20 Ejemplo 1224b. 1-acetil-8-nitro-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona. 1-acetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona (1,05 g, 4,82 mmol) se añadió a una mezcla 1/1 de HNO₃/H₂SO₄ (20 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas y se dejó calentar en rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se neutralizó con NaOH. El ppt resultante se filtró y se lavó con H₂O para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja pálido. (600 mg, 47%), mp 253-256 °C ; LCMS: m/z = 264,25 (M+H+), HPLC (95 % purity); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,73 (s, 3H).

25 Ejemplo 1224c. 1-acetil-8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona se preparó a partir de 1-acetil-8-nitro-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona análogamente al ejemplo 1c como una espuma beige (500 mg, 94%). LCMS: m/z = 234,34 (M+H+), HPLC (pureza del 96%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H) 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,66 (s, 3H).

30 Ejemplo 1224d. 2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 1-acetil-8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. Se aisló como un sólido de color beige. MP: 97-103. Pureza HPLC: 95%, LCMS: 512,28 (M+H) HNMR: CD₃OD: 8,16 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 1,78 (s, 3H).

35 Ejemplo 1225. {4-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-acetonitrilo

40 Ejemplo 5a. [4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-acetonitrilo se preparó a partir de 2,4,5-tricloro-pirimidina y 4-nitrilo de ácido aminofenilacético análogamente al ejemplo 1223b. Sólido de color amarillo pálido (243 mg, 38%), mp = 134-135, pureza HPLC: 94%, LCMS 279,06(M+H), 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,59 (s, 1H) 8,39 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H).

45 Ejemplo 1225b. {4-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-acetonitrilo se preparó a partir de [4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-acetonitrilo y 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona análogamente al ejemplo 1d. Sólido de color blanco 130 mg (96%), MP: 163-164, pureza HPLC 94%, LCMS: 447,25 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,08-7,11 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,67 (bs, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,02 (t, J=7,1 Hz, 3H).

50 Ejemplo 1226. {4-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo

55 Ejemplo 1226a. (4-nitro-fenoxi)-acetonitrilo se redujo análogamente al ejemplo 1221 c para producir (4-amino-fenoxi)-acetonitrilo (0,440 g, 53%) como un sólido de color amarillo pálido. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,86 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,57 (bs, 2H).

60 Ejemplo 1226b. (4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi)-acetonitrilo se formó desde (4-amino-fenoxi)-acetonitrilo y 2,4,5-tricloro-pirimidina análogamente al ejemplo 1223b. El producto del título se aisló como un sólido de color

blanco. MP 123-125, LCMS 295,06 (M+H) pureza HPLC del 99%, HNMR CDCl₃: 8,21 (s, 1 H), 7,62 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,21 (bs, 1H), 7,06 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H).

5 Ejemplo 1226c. {4-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo se formó desde 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi}-acetónitrilo y 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221d. (120 °C, 20 minutos) como un sólido de color blanco (96 mg, 76%). MP 133-136, LCMS 463,24 (M+H) HNMR (DMSO) 9,35 (bs, 1H), 8,85 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 3,80-3,48 (bm, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 4H), 0,94 (t, J=6,8 Hz, 3H).

10 Ejemplo 1227. 2-[5-cloro-2-(3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-hidroxi-N-metil-benzamida

15 Ejemplo 1227a. 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida (0,100 g, 0,30 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (20 mL, 0,2 mol) y se añadió lentamente 1.00 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno (2,14 mL), y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con H₂O y las capas se separaron. Un sólido amarillo insoluble se separó por filtración, se disolvió en MeOH y se combinó con la capa CH₂Cl₂. El producto del título se aisló como un sólido de color amarillo pálido (50 mg, 52%). MP 210-211, pureza LCMS = 87%, LCMS 313,09 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,79 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,31 (d, J=1 Hz, 1H), 8,21 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 2,67 (d, J=4,5 Hz, 3H).

25 Ejemplo 1227b. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-hidroxi-N-metil-benzamida se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida y 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (preparación en el ejemplo 34b) análogamente al ejemplo 1221d. El producto del título se aisló como una espuma blanca (10 mg, 15%), pureza HPLC del 99%. LCMS 497,09 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :10,79 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,20-7,09 (m, 5H), 7,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,25 (d, J=4,8 Hz, 1H), 3,56 (d, J=5,6 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,02 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,97-2,75 (m, 10H).

30 Ejemplo 1228. 2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida

35 El compuesto del título se preparó a partir de 1-acetil-8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 1221d (120 °C, 80 minutos). Se aislaron 68 mg (34%) como espuma de color amarilla pálida. Pureza HPLC del 98%, LCMS 526,16 (M+H), 1 H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,69 (bt 1H), 6,38 (bs, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,69-3,64(m, 1H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 1 H), 1,77 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,3 Hz, 3H).

40 Ejemplo 1229. {3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-acetónitrilo

45 Ejemplo 1229a (2-amino-fenil)-acetónitrilo. En un matraz de hidrogenación se añadió 3-(2-nitro-fenil)-acrilonitrilo (0,892 g, 0,00512 mol), metanol (20 mL, 0,5 mol;), y 10% de Pd/C (10:90, paladio:negro de carbón, 0,090 g). La mezcla de reacción se agitó bajo 0,13 MPa (20 psi) H₂ durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se aisló como aceite naranja (791 mg, 97%).

50 El ejemplo 1229b [3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-acetónitrilo se preparó a partir de (3-amino-fenil)-acetónitrilo y 2,4,5-tricloro-pirimidina análogamente al ejemplo 1223b. El producto del título se aisló como un sólido de color beige (144 mg, 40%) tras comatografía en gel de sílice (ISCO 40 g 0-100% EtOAc en hexanos). 91% de pureza HPLC, MP=155-157, LCMS 279,11 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,26 (s, 1H), 7,66 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, J=7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 3,82, s, 1H).

55 Ejemplo 1229c. {3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-acetónitrilo se preparó a partir de [3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-acetónitrilo y 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (del ejemplo 358a) análogamente al ejemplo 1d. (120 °C, 20 minutos). El compuesto del título se aisló como una espuma blanca: 99 mg (69%) pureza HPLC del 90%, LCMS: 447,25 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,24 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,90-3,50 (bm, 2H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,1 Hz, 3H).

60 Ejemplo 1230. {2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo

65 Ejemplo 1230a. [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetónitrilo En un recipiente de 80 ml para microondas se añadió 2,4,5-tricloro-pirimidina (1,86 g, 0,01 mol), (2-amino-fenoxi)-acetónitrilo (1.500 g, 0,01 mol), y N,N-DIEA (1,96

g, 0,015 mol), alcohol isopropílico (20 mL, 0,3 mol). La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 60 minutos. La suspensión naranja resultante se filtró y el sólido se lavó con alcohol isopropílico para obtener un sólido de color rosa claro (1,59 g, 53%). Pureza HPLC del 95%

5 Ejemplo 1230b. {2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetoneitrilo se preparó a partir de [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetoneitrilo y 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona análogamente al ejemplo 12211d. (120 °C, 20 minutos). El compuesto del título se aisló como una espuma blanca: 67 mg (61%) tas cromatografía en gel de sílice (ISCO 12 g, 0-100% EtOAc en hexanos). Pureza HPLC del 88%, LCMS 463,24 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,35 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,21-7,05 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 3,90-3,50 (bm, 2H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,1 Hz, 3H).

10 Ejemplo 1231. {2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetoneitrilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetoneitrilo y acetil-8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona análogamente al ejemplo 1221d. (120 °C, 40 minutos). El compuesto del título se aisló (70 mg, 47%) como un sólido de color blanquecino. MP 233-234, LCMS 492,27 (M+H), pureza HPLC del 98%, 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,27 (d, 7,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,08 (bt, J=5,1 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,83 (s, 3H).

20 Ejemplo 1232. 3-{2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo

25 Ejemplo 1232a. 3-(2-nitro-fenil)-acrilonitrilo. Se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión) en aceite mineral (0,265 g) en porciones a una solución de dietil cianometilfosfonato (1,17 g, 6,6 mmol) en DMF anhidro (20 mL, 0.2 mol;) bajo agitación y enfriamiento mediante hielo. Una solución de 2-nitrobenzaldehído (1,00 g, 6,6 mmol;) en DMF (5 mL) se añadió gota a gota durante 10 min. Tras agitarse durante 5 min, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se neutralizó con cloruro de amonio y se extrajo con éter. La solución orgánica se secó con sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Una mezcla de E y Z 3-(2-nitro-fenil)-acrilonitrilo se aisló (892 mg, rendimiento combinado = 77%.)

30 Ejemplo 1232b. 3-(2-amino-fenil)-propionitrilo se obtuvo desde 3-(2-nitro-fenil)-acrilonitrilo análogamente al ejemplo 1229a. Título del producto obtenido como aceite naranja (295 mg, 40%).

35 Ejemplo 1232c. 3-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-propionitrilo se preparó a partir de 3-(2-amino-fenil)-propionitrilo y 2,4,5-tricloro-pirimidina análogamente al ejemplo 1230a. El título del producto se aisló como un sólido de color blanquecino (554 mg, 94%), MP: 115-116, LCMS 293.10 (M+H), pureza HPLC: 92%, 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :8,24 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 3H), 7,19 (bs, 1H), 2,98 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,71 (t, J=7,2 Hz, 2H).

40 Ejemplo 1232d. 3-{2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo se preparó a partir de [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetoneitrilo y 8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (del ejemplo 358a) análogamente al ejemplo 1221d. (120 °C, 40 minutos). Se obtuvieron 83 mg (76%) como una espuma blanca Pureza HPLC: 90%, LCMS 461,22 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,09 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,05-6,92 (m, 3H), 4,00-3,20 (bm, 2H), 2,97 (t, J=7,2 Hz, 2h), 2,61 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,22-2,2,05 (m, 2H), 1,00 (t, J=7,1 Hz, 3H).

45 Ejemplo 1233. 3-{2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo

50 El compuesto del título se preparó a partir de [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetoneitrilo y acetil-8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona análogamente al ejemplo 1221d. (120 °C, 40 minutos). Se obtuvieron 82 mg (55%) como una espuma blanca Pureza HPLC: 96%, LCMS 490,16 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,10 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 5H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,09 (bt, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,45 3,41 (m, 1H), 3,01 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 3H), 2,58-2,53 (m, 1H), 1,76 (s, 3H).

55 Ejemplo 1234. 8-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona

60 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color amarillo brillante (160 mg, 84%). MP 232-235, pureza HPLC del 95%, LCMS 524 (M+H), HMNR (CDCl₃): 10,68 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 d, J=8,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 1H),

65

7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,52 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 3,94 (m, 7H), 3,30 (m, 4H), 2,41 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,12 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H).

5 Ejemplo 1235. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-4-nitro-benzamida

10 Ejemplo 1235a. 7-nitro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona. Se disolvió 2-amino-4-nitro-ácido benzoico (1,00 g, 0,00549 mol) en THF. Se disolvió trifosgeno (1,63 g, 0,00549 mol;) en THF y se añadió. La mezcla de reacción se agitó en rt durante 2 horas, se concentró, se trituró con H₂O, se filtró y se recogió en acetona para obtener un sólido de color amarillo pálido (1,14 g, 99,8%).

15 Ejemplo 1235b. 2-amino-N-metil-4-nitro-benzamida. 7-nitro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (1,14 g, 0,00549 mol;) se disolvió en THF (50 mL, 0,6 mol;). Se añadió 2 M de metilamina en THF (10 mL) y se formó de inmediato un sólido de color amarillo. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido de color naranja claro.

20 Ejemplo 1235c. 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-4-nitro-benzamida se preparó a partir de 2-amino-N-metil-4-nitro-benzamida y 2,4,5-tricloro-pirimidina análogamente al ejemplo 1223b. El producto se aisló como un sólido de color naranja (711 mg, 81%) MP 241(dec), LCMS 344.10, pureza HPLC del 80%, 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 11,72 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (8,6 Hz, 1H), 7,69 (8,5 Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,11 (d, J=4,8 Hz, 3H).

25 Ejemplo 1235d. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-4-nitro-benzamida se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-4-nitro-benzamida y 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color naranja-amarillo. Pureza HPLC del 88%, LCMS 510,21, MP 247-248, 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 11,19 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,10 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,41 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,10 (t, J=7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H).

30 Ejemplo 1236. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

35 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1221d. (120°C, 30 minutos). El producto se aisló como una espuma blanca (82 mg, 49%), pureza HPLC del 90%, LCMS 467,24 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,52 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,95 (bs, 1H), 6,67 (bs, 1H), 6,31-6,28 (m, 1H), 6,18-6,16 (m, 1H), 4,26 (t, J=7,6 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 3H), 1,54 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 6H).

40 Ejemplo 1237. 3-[2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-benzodiazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi]-propionitrilo

45 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-propionitrilo y 1-acetil-8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona análogamente al ejemplo 1221d.. El producto se aisló como una espuma de color amarillo pálido (29 mg, 19%). LCMS 506.22 (M+H), pureza HPLC: 90%, 1 H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,33 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J=11,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,33-6,31 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 3H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,93 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 1,83 (s, 1H).

50 Ejemplo 1238. 3-[2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi]-propionitrilo

55 El compuesto del título se preparó a partir de 3-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-propionitrilo y 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221d.. El producto se aisló como un sólido de color blanquecino (96 mg, 56%). Pureza HPLC del 95%, LCMS 477,24 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,01 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,24 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,88 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,46 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,12 (t, J=6,6 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H).

60 Ejemplo 1239. 4-amino-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

65 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-4-nitro-benzamida (0,050 g, 0,1 mmol); hierro (0,03 g, 0,5 mmol;), y HCl (2 mL, 0,06 mol;) se combinaron en un vial y se

- calentaron a 50 °C for 30 minutos. Se observó una conversión de cerca del 50% del producto deseado. Tras 60 minutos adicionales, no se produjo ninguna conversión adicional y comenzó la formación de subproductos. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco (5mg, 10%), MP = 265 (dec), LCMS: 480,23, pureza HPLC del 99%, 1 H-NMR (EDCl₃,400 MHz) δ 11,73 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (m, 1 H), 7,77 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,01 (d, J=4,7 Hz, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).
- 5 Ejemplo 1240. (2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-fenoxi)-acetonitrilo
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetonitrilo análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanquecino (298 mg, 36%), MP = 99-100, LCMS 479,23 (M+H), pureza HPLC del 99%, 1 H-NMR (CDC13, 400 MHz) δ 8,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1 H), 7,62 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,21 (d, 8,0 Hz, 1H) 7,13-7,72 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 3,56 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 4H), 2,79-2,2,73 (m, 6H).
- 15 Ejemplo 1241. (2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-fenoxi)-acetamida
- 20 (2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-fenoxi)-acetonitrilo (0,100 g, 0,2 mmol) y NaOH (1 mL, 0,05 mol) (solución del 50%) y agua (1 mL) se calentaron a 100 °C durante 16 horas. El ppt resultante se filtró desde la mezcla de reacción. El producto se aisló como un sólido de color blanco (20 mg, 19%), MP = 123-125. LCMS 497,22 (M+H), pureza HPLC 99+%, 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8 9,66 (m, 1H), 9,38 (s 1H), 8,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,15-2,88 (m, 5H), 2,68 (m, 1H).
- 25 Ejemplo 1242. (2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-fenoxi)-ácido acético
- 30 Desde el ejemplo 1231: se aisló como un sólido de color blanco (7 mg, 7%), MP = 198-199. LCMS 498,15 (M+H), pureza HPLC 99+%, 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,20 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20-2,90 (m, 5H), 2,76 (m, 1H).
- 35 Ejemplo 1243. 8-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona
- 40 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (62 mg, 55%). LCMS:542.20 (M+H), pureza HPLC: 100%, MP: 202-204. 1 H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,34 (s, 1H), 8,42 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,28-7,27 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,38-1,34 (m, 12H), 1,10 (t, J=7,3 Hz, 3H).
- 45 Ejemplo 1244. 4-acetilamino-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 50 Ejemplo 1244a. 4-amino-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida. 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-4-nitro-benzamida (0,248 g, 0,72 mmol), hierro (0,202 g, 3,62 mmol;), y HCl (3 mL, 0,1 mol) se calentaron a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La suspensión se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con CH₂Cl₂ y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 135 mg (60%) del compuesto del título.
- 55 Ejemplo 1244b. 4-acetilamino-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida. 4-amino-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida (0,135 g, 0,000432 mol), anhídrido acético (0,0428 mL, 0,000454 mol), THF (5 mL, 0,06 mol) y ácido acético (0,024 mL, 0,43 mol) se agitaron en rt durante 16 horas. El producto se aisló como un ppt blanco (80 mg, 52%).
- 60 Ejemplo 1244c. 4-acetilamino-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida se preparó a partir de 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 4-acetilamino-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un polvo blanco, 27 mg, 35%. MP >300, LCMS: 522,21 (M+H), pureza HPLC 100%, 1H-NMR (DMSO-d₆,400 MHz) δ 11,60 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,61 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,78 (d, J=8,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J=3,9 Hz, 3H), 2,15-2,13 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 2H).
- 65

Ejemplo 1245. (2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo

5 Ejemplo 1245a. (2-amino-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo. En un matraz de fondo redondo de un cuello se añadió 2-amino-3-metil-fenol (1,00 g, 0,00812 mol;), cloroacetonitrilo (0,617 mL, 0,00974 mol;), K₂CO₃ (1,35 g, 9,7 mmol) y acetona (15 mL, 0,20 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas, se filtró y se concentró para producir el producto del título (670 mg, 51%) LCMS 163 (M+H).

10 Ejemplo 1245b. [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-fenoxi]-acetonitrilo se preparó a partir de (2-amino-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo y 2,4,5-tricloropirimidina análogamente al ejemplo 1230a. El producto del título se obtuvo como un sólido de color blanquecino, 365 mg, 29%. MP: 134-136, LCMS 309,07 (M+H), pureza HPLC del 75%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

15 Ejemplo 1245c. (2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-fenoxi]-acetonitrilo análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como una espuma blanca, (60 mg, 45%) LCMS 493,18 (M+H), pureza HPLC del 99%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :8,04 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,96-6,93, (m, 2H), 6,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,55 (dd, J=5,6 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,75 (dd, J=5,6 Hz, 2H), 2,72-2,67 (m, 6H), 2,28 (s, 3H).

20 Ejemplo 1246. {2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo

25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-acetil-8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-fenoxi]-acetonitrilo análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (104 mg, 76%). MP: 210-214, LCMS 506,15 (M+H), pureza HPLC del 97%, ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,65-9,63 (m, 1H), 8,83-8,85 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,6307,61 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1 H), 2,28-2,24 (m, 1 H), 2,16 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

30 Ejemplo 1247. {2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo [b][1,5]diazocina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo

35 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-fenoxi]-acetonitrilo análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (91 mg, 62%). LCMS 535,20 (M+H), MP 225-228, pureza HPLC del 93%, ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,70-9,64 (bs, 1H), 9,07-9,03 (bs, 1H), 8,18 (s, 1), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,21 (m, 6H).

40 Ejemplo 1248. 8-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona

45 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metanosulfonil-fenil)-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (36 mg, 32%). MP = 209-210, LCMS 514,09 (M+H), pureza HPLC del 91%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,39 (s, 1H), 8,50 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,20 (t, J=9,8 Hz, 3H).

50 Ejemplo 1249. 5-cloro-N(4)-(2-metanosulfonil-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

55 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metanosulfonil-fenil)-amina análogamente al ejemplo 1221 d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (34 mg, 31%). LCMS 504,08 (M+H), MP 184-188, pureza HPLC del 99%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,70 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,38 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,37 (s, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,98-2,80 (m, 4H).

60 Ejemplo 1250. 7-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona

65 El compuesto del título se preparó a partir de 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metanosulfonil-fenil)-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un

sólido de color blanco (63 mg, 58%). LCMS: 501,11 (M+H), pureza HPLC del 99%, MP 105-109, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,01 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57-7,44 (m, 4H), 7,15 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,34 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo 1251. 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona

Ejemplo 1251a. 1-fluoro-3-isopropilsulfanil-2-nitro-benceno. 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (5,00 g, 31,4 mmol;) se agitó en etanol (25 mL, 430 mmol) y se trató con sodio 2-propanotiolato (3,08 g, 31,4 mmol) en varias porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó en rt durante 30 minutos, se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite de color amarillo.

Ejemplo 1251b. 1-fluoro-2-nitro-3-(propano-2-sulfonyl)-benceno. 8 M de H₂O₂ en agua (4,4 mL) se añadió a una solución de 1-fluoro-3-isopropilsulfanil-2-nitro-benceno (6,76 g, 0,031 mol) en ácido acético (10 mL, 0,2 mol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 h HPLC. Se añadió 2,5 eq. de H₂O₂ adicionales. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a hielo cuando el producto se precipitó, y se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Ejemplo 1251c. 2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenilamina se preparó a partir de 1-fluoro-2-nitro-3-(propano-2-sulfonyl)-benceno análogamente al ejemplo 1c; se aisló como un sólido de color blanco.

Ejemplo 1251d. (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amino. 2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenilamina (3,10 g, 14 mmol) en DMF (10 mL, 0,1 mol;) se trató con hidruro de sodio (60% de dispersión) en aceite mineral (1,14 g) a 0 °C, luego se añadió 2,4,5-tricloro-pirimidina (1,80 mL, 0,0157 mol;). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y luego se pudo calentar a rt y se agitó en rt durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado. El producto se aisló como un sólido de color blanquecino: 3,24 g, 62%. MP 192-193, LCMS 365,97 (M+H), pureza HPLC del 97%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,28 (d, J=5,8 Hz, 6H).

Ejemplo 1251 e. 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona se preparó a partir de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1251 d. (120 °C, 60 minutos). El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanquecino (68 mg, 48%). LCMS 534,13 (M+H), pureza HPLC del 98%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :8,17 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,38 (dd, J=6,7 Hz, 2H), 2,08 (dd, J=7,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,23 (d, J=6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 1252. 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se obtuvo como una espuma blanca. (12 mg, 8%). LCMS 562,18 (M+H), pureza HPLC del 99%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,27 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,1 Hz), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,20 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,75-3,65 (bs, 2H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,25 (d, J=6,7 Hz, 6H), 1,20 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 1253. 5-cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d.

El producto se obtuvo como una espuma pálida (32 mg, 22%). LCMS: 550,09 (M+H), pureza HPLC del 99%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,11 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,49-7,144 (m, 3H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,60,3,56 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,10,-3,00 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 8H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 1254. 7-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanquecino (69 mg, 48%). LCMS 534,14 (M+H), pureza HPLC del 95%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,96 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,54-

7,49 (m, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,69 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 2,35 (dd, J=6,9 Hz, 2H), 2,05 (dd, J=7,3 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,26 (d, J=6,8 Hz, 6H).

5 Ejemplo 1255. 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color gris claro (50 mg, 37%). LCMS 506,11 (M+H), pureza HPLC del 94%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (s, 1H); 8,16 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,73 (dd, J=7,1 Hz, 2H), 2,34 (dd, J=7,2 Hz, 2H), 2,20 (dd, J=6,8 Hz, 2H), 1,23 (d, J=6,9 Hz, 6H).

15 Ejemplo 1256. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida

20 Ejemplo 1256a. 2-amino-3-fluoro-benzamida. Un mezcla de 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (2,00 g, 0,0110 mol); en 1,4-dioxano (25 mL, 0,32 mol) se trató con amoníaco (20 mL, 0.5 M en dioxano) y se calentó a 60 °C durante 2 horas (dedo frío de hielo seco). Se añadió más amoníaco (20 mL) y tras 1 hora a 60 °C, el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título.

25 Ejemplo 1256b. [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-benzamida se preparó a partir de 2-amino-3-fluoro-benzamida y 2,4,5-tricloropirimidina análogamente al ejemplo 1230a. El producto se aisló como un sólido de color blanquecino.

30 Ejemplo 1256c. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color verde musgo (86 mg, 69%). Pureza HPLC del 90%, LCMS 443,03 (M+H), HNMR (DMSO) 9,92 (bs, 1H), 9,82 (bs, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,30 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 4H).

35 Ejemplo 1257. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-benzamida.

40 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color naranja (29 mg, 21 %). LCMS 487,20 (M+H), MP 128-134, pureza HPLC del 90%, ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8 9,37 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H).

Ejemplo 1258. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-benzamida

45 Ejemplo 1258a. 1-fluoro-3-metilsulfanil-2-nitro-benceno se preparó a partir de 1,3-difluoronitrobenzeno y mercaptida de metil de sodio análogamente al ejemplo 1251a. (1.513 g, 26%).

50 Ejemplo 1258b. 1-fluoro-3-metanosulfonil-2-nitro-benceno se preparó a partir de 1-fluoro-3-metilsulfanil-2-nitro-benceno análogamente al ejemplo 1251b. (1.449 g, 82%).

Ejemplo 1258c. 2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamina se preparó a partir de 1-fluoro-3-metanosulfonil-2-nitro-benceno análogamente al ejemplo 1251c. (1,26 g, 99%).

55 Ejemplo 1258d. (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil]-amina se preparó a partir de 2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamina y 2,4,5-tricloropirimidina análogamente al ejemplo 1251d para producir un sólido naranja (1,38 g, 62%). MP 212-215, pureza HPLC del 95%, LCMS 338 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 3,01 (s, 3H).

60 Ejemplo 1258e. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida se preparó a partir de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (64 mg, 48%). MP 197-199, LCMS 506,10 (M+H), pureza HPLC del 95%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,08 (s, 1 H), 7,96 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

65

Ejemplo 1259. 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil)-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (32 mg, 22%). MP = 217-170 °C; LCMS: 534,09 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 4H), 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,1,3 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 1260. 7-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil)-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (35 mg, 26%). MP 178-180, LCMS 506,06 (M+H). 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,54 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,92-1,89 (s, 2H), 1,20 (s, 6H).

Ejemplo 1261. 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil)-amina análogamente al ejemplo 1221 d. El producto se aisló como un sólido de color blanquecino (52 mg, 41%). MP = 242-245, LCMS 478,05 (M+H), pureza HPLC del 93%, 1 H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8 9,50 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 4H).

Ejemplo 1262. 5-cloro-N(4) -(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil) -(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil)2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil)-amina análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como una espuma blanca (35 mg, 25%), pureza HPLC del 99%, LCMS 522,17 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,14 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 3H), 6,89 (d, J=7,7 Hz, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,85-2,69 (m, 10 H).

Ejemplo 1263. 3-({2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenil}-metil-amino)-propionitrilo

1263a) 3-[(3-fluoro-2-nitro-fenil)-metil-amino]-propionitrilo. 1,3-difluoro-2-nitro-benceno (3,55 g, 0,0223 mol;), 3-metilamino-propionitrilo (1,88 g, 0,0223 mol;), K₂CO₃ (3,39 g, 0,0245 mol;), y DMF (40 mL, 0,4 mol; se calentaron a 50 °C durante 72 horas.

1263b) 3-[(2-amino-3-fluoro-fenil)-metil-amino]-propionitrilo se preparó a partir de 3-[(3-fluoro-2-nitro-fenil)-metil-amino]-propionitrilo análogamente al ejemplo 1221c para producir un aceite de color naranja pálido (2,81 g, 79%). LCMS 194,16 (M+H).

1263c) 3-[(2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenil)-metil-amino]-propionitrilo se preparó a partir de 3-[(2-amino-3-fluoro-fenil)-metil-amino]-propionitrilo y 2,4,5-tricloropirimidina análogamente al ejemplo 1251d para producir el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. MP 109-111. Pureza HPLC del 95%, LCMS 342,05 (M+H). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,28-7,26 (m 1H), 7,1 (s, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 3,27 (t, J=6,7 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,53 (t, J=6,7 Hz, 2H).

1263d) 3-({2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenil}-metil-amino)-propionitrilo se preparó a partir de 3-[(2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenil)-metil-amino]-propionitrilo y 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un liofilato blanco (27 mg, 36%). Pureza HPLC del 99%, LCMS 510,15 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 3,29 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,53 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,37 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,10 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 1264. 3-({2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenil}-metil-amino)-propionitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenil]-metil-amino]-propionitrilo y 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221 d. El producto se aisló como un liofilato blanco (82 mg, 61%). Pureza HPLC del 99%, LCMS 538,20 (M+H), ¹H-NMR (CDC13, 400 MHz) δ 12,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,26 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,09 (t, J=7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 1265. 3-((2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino)-propionitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenil]-metil-amino]-propionitrilo y 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un liofilato de color blanquecino (56 mg, 43%). Pureza del 99%, LCMS 526,21 (M+H), ¹H-NMR (CDC13, 400 MHz) δ 12,20 (bs, 1H), 11,8 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H); 6,93 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,83-3,79 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,26 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,99-2,83 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,50 (t, J=6,3 Hz, 2H).

Ejemplo 1266. 3-((2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino)-propionitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenil]-metil-amino]-propionitrilo y 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un liofilato de color blanco (67 mg, 53%). Pureza del 99%, LCMS (510,19 M+H), ¹H-NMR (CDC13, 400 MHz) δ 12,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,66 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,28 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,06 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 1267. 3-((2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino)-propionitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenil]-metil-amino]-propionitrilo y 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un liofilato de color blanco (40 mg, 33%). Pureza del 99%, LCMS (510,19 M+H), ¹H-NMR (CDC13, 400 MHz) δ 12,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,66 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,28 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,06 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 1268. 2-[5-cloro-2-(4-oxo-4,5-dihidro-6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

Ejemplo 1268a. 4-nitro-2-pirrol-1-il-fenol. Furano, tetrahidro-2,5-dimetoxi- (4,72 g, 0,0357 mol;) se añadió gota a gota a 2-amino-4-nitrofenol (5,00 g, 0,0324 mol;) en ácido acético (200 mL, 3 mol;) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite amarillo pálido (4,51g, 68%).

Ejemplo 1268b. (4-nitro-2-pirrol-1-il-fenoxi)-éster etílico de ácido acético. 4-nitro-2-pirrol-1-il-fenol (13,39 g, 0,066 mol), K₂CO₃ (10,9 g, 0,08 mol;), acetona (400 mL, 5 mol) y bromoacetato de etila (8,00 mL, 0,07 mol) se agitaron en rt durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta un aceite amarillo que se solidificó. El residuo resultante se calentó a 60 °C bajo alto vacío en rotavapor para eliminar el bromoacetato de etila residual. Se recuperó 15,36 g (81%) de sólido amarillo.

Ejemplo 1268c. (4-nitro-2-pirrol-1-il-fenoxi)-ácido acético. (4-nitro-2-pirrol-1-il-fenoxi)-éster etílico de ácido acético (15 g, 0,052 mol), THF (100 mL, 1 mol) e hidróxido de sodio (10 mL, 0,5 mol) se agitaron en rt durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H₂O y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se neutralizó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 10,92 g (80%) de un aceite amarillo que se solidificó al pararse.

Ejemplo 1268d. 9-nitro-6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-4-ona. PCI₅ (1,30 g, 6,25 mmol) se añadió lentamente a (4-nitro-2-pirrol-1-il-fenoxi)-ácido acético (1,5 g, 5,7 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL, 0,6 mol;) y la mezcla de reacción se agitó en rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado, se basificó con 1 N NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. LCMS 245,10 (M+H).

Ejemplo 1268e. 9-amino-6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-4-ona y 6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-9-ilamina se prepararon desde 9-nitro-6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-4-ona análogamente al ejemplo 1221c. 9-amino-6-oxa-10b-

aza-benz[e]azuleno-4-ona (100 mg, 37%) = sólido de color blanquecino, MP = 160-162, pureza HPLC del 96%, LCMS 215,16 (M+H). 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 7,53 (s, 1H), 7,11 (t, J=1,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,52-6,49 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). 6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-9-ilamina (130 mg, 52%) = sólido de color blanquecino MP = 108-110, pureza HPLC del 95%, LCMS 201 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,41-6,38 (m, 1H), 6,15-6,13 (m, 2H), 5,33 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H).

Ejemplo 1268f. 2-[5-cloro-2-(4-oxo-4,5-dihidro-6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 9-amino-6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-4-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1223c. El producto se obtuvo como un ppt tostado. MP 223-225 (dec) LCMS 493,09 (M+H), pureza HPLC del 95%, 1H-NMR (DMSO-D6, 400 MHz) Δ 9,56 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,53 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,73 (d, J=4,5 Hz, 3H).

Ejemplo 1269. 2-[5-cloro-2-(6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida.

El compuesto del título se preparó a partir de 6-oxa-10b-aza-benz[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1223c. El producto se obtuvo como un sólido tostado. LCMS 479,10 (M+H), pureza HPLC del 99%, 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,38 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,52 (bd, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,88 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,06 (d, J=5,9 Hz, 1H), 2,73 (d, J=4,3 Hz, 3H).

Ejemplo 1270. 2-[5-cloro-2-(6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benz[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida.

Ejemplo 1270a. (5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico. 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (3,90 g, 0,0191 mol), di-tert-butildicarbonato (5,26 mL, 0,0229 mol); trietilamina (3,19 mL, 0,0229 mol); y DMF (330 mL, 4,3 mol); se agitaron en rt durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con agua tres veces, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto del título se recuperó como un sólido de color blanco (1,90 g, 33%).

Ejemplo 1270b. (5,5-dimetil-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico. (5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (1,90 g, 0,00624 mol), THF (100 mL, 1 mol); y 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano (2,58 g, 6,4 mmol) se agitaron en rt durante 16 horas. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco (1,54 g, 77%), LCMS 321,21 (M+H).

Ejemplo 1270c. (5,5-dimetil-2-metilsulfanil-4,5-dihidro-3H-1-benzazepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (5,5-dimetil-2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (1,54 g, 0,00480 mol); yoduro de metilo (0,314 mL, 0,00505 mol); carbonato de potasio (0,730 g, 0,00529 mol); y acetona (100 mL, 2 mol) se agitaron en rt durante 48 horas. El compuesto del título se aisló como un aceite claro (1,281 g, 80%).

Ejemplo 1270d. [2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-3H benzo[b]azepina-8-il]-éster tert-butil de ácido carbámico. (5,5-dimetil-2-metilsulfanil-4,5-dihidro-3H-1-benzazepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (1,281 g, 3,8 mmol), aminoacetaldehído dimetil acetal (0,542 mL, 5 mmol) y EtOH (100 mL, 2 mol) se calentaron al reflujo durante 2 horas y se agitaron en rt durante 72 horas. LCMS 392 (M+H).

Ejemplo 1270e. 6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benz[e]azuleno-9-ilamina. A la solución anterior de [2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-3H benzo[b]azepina-8-il]-éster tert-butil de ácido carbámico se le añadió HCl concentrado (25 ml) y el calentamiento se continuó a 80 °C durante 16 horas. Producto LCMS 228,20 (M+H).

Ejemplo 1270f. 2-[5-cloro-2-(6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benz[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 6,6-amino-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benz[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1223c. El producto se aisló como un sólido de color blanco (64 mg, 42%) LCMS 506,22 (M+H), pureza HPLC del 99%, 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,69 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (d, J=4,4 Hz, 3H), 2,15 (m, 2H).

Ejemplo 1271. 2-[5-cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

Ejemplo 1271a. 3-yodo-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona. 5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (4,00 g, 0,0171 mol); en cloruro de metileno (54 mL, 0,84 mol); se enfrió a 0 °C, se trató con TMEDA (7,73 mL, 0,05 mol) y luego se trató gota a gota con TMSI (7,29 mL, 0,05 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos tras lo cual se añadió yodo sólido (6,50 g, 0,0256 mol) en una porción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 minutos. La reacción se desactivó con un 10% de Na₂S₂O₃. El compuesto del título se aisló como un sólido de color beige. (5,43 g, 88%) LCMS 361 (M+H).

Ejemplo 1271b. 3-azido-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona. 3-yodo-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (5,367 g, 0,015 mol), azida de sodio (6,49 g, 0,1 mol) y DMF (100 mL, 2 mol) se agitaron en rt durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y el ppt beige resultante se filtró.

5 Ejemplo 1271c. 3-amino-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona. 3-azido-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (3,10 g, 10,3 mmol), resina trifenilfosfina (12 g, 11,55 mmol), THF (120 mL, 1400 mmol;) y agua (0,9 mL, 50 mmol;) se combinaron y se agitaron en rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró. El producto se aisló como un sólido de color beige. (Pureza HPLC >98%)

10 Ejemplo 1271d. N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida. 3-amino-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (4,10 g, 0,0164 mol), cloruro de metileno (200 mL, 3 mol), piridina (3,99 mL, 0,0493 mol;) y anhídrido trifluoroacético (3,48 mL, 0,0247 mol) se agitaron en rt durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con un 10% de ácido cítrico, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se aisló como un sólido de color blanquecino.

15 Ejemplo 1271e. N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida se preparó a partir de N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida análogamente al ejemplo 1224c. LCMS 316,15 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8,22, (s, 1H), 7,59 d, J=6,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, J=1,0 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,92 (t, J=12,1 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

20 Ejemplo 1271f. 2-{5-cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 12211d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (73 mg, 25%). Pureza HPLC del 99%, LCMS 594,24 (M+H), ¹H-NMR (DMSO) 9,73 (s, 1H), 9,60 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,50 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 2,73 (d, J=4,2 Hz, 3H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

30 Ejemplo 1272. 2-[2-(3-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

35 Se combinó 2-{5-cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida (355 mg, 0,000598 mol), 1M de NH₄OH en metanol (2 mL) y THF (50 mL, 0,6 mol;). Se añadió 2 mL de 50% de NaOH y se agitó durante 2 horas. El producto se aisló como un sólido de color blanco (244 mg, 82%). LCMS 498,22 (M+H), pureza HPLC del 94%, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,90 (bs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,20 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (bs, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,93 (d, J=4,7 Hz, 3H), 2,31-2,27 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

40 Ejemplo 1273. 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona

45 Ejemplo 1273a. (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-amina se preparó a partir de 2,4,5-tricloro-pirimidina y 2-fluoro-6-metoxianilina análogamente al ejemplo 1230a. El producto del título se obtuvo como un sólido de color blanquecino (3,80 g, 62%). MP = 133-135. LCMS 289,03 (M+H), pureza HPLC = 94%, ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

50 Ejemplo 1273b. 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenol. En un matraz de fondo redondo de un cuello se añadió (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-amina (3,676 g, 0,013 mol) y CH₂Cl₂ (54 mL, 0,85 mol;). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota 1,00 M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (51,0 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a rt, se agitó durante 6 horas y se desactivó con H₂O. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanquecino. (3,497 g, 81 %). Pureza HPLC del 99%, LCMS 274,08 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,37 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,79-6,72 (m, 2H).

55 Ejemplo 1273c. (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenil]-amina. A una suspensión de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenol (0,250 g, 0,912 mmol), 3-hidroxi-THF (88,5 uL, 1,09 mmol;) y trifenilfosfina (0,383 g, 1,46 mmol;) en CH₂Cl₂ (10 mL, 200 mmol;) se enfrió a 0°C sobre baño de hielo y se añadió lentamente azodicarboxilato de di-tert-butilo (0,336 g) durante 16 horas. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca (207 mg, 66%). LCMS 344,05 (M+H), pureza HPLC del 97,5%, ¹H-NMR CDCl₃: 8,21 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,87 (dd, J=8,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,72 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,98 (bt, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H).

60 Ejemplo 1273d. 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del

65

título se aisló como un sólido de color blanco (66 mg, 51%). LCMS 485,09 (M+H), pureza HPLC del 99%. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (dd, J=9,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 4H), 2,74-2,70 (m, 4H), 2,35-2,29 (m, 3H), 2,28-2,21 (m, 3H), 2,09-2,06 (m, 1H).

5 Ejemplo 1274. 5-cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furano-3-iloxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahydrofurano-3-iloxi)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (60 mg, 42%). Pureza HPLC del 99%, LCMS = 528,17 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,79 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,87-3,80 (m, 8H), 3,45-3,40 (m, 7H), 2,90-2,80 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1 H).

15 Ejemplo 1275. 5-cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furano-3-ilmetoxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

20 Ejemplo 1275a. (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furano-3-ilmetoxi)-fenil]-amina se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenol y (tetrahydro-furano-3-il)-metanol análogamente al ejemplo 1273c. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (270 mg, 83%). MP = 115-116, pureza = 96%, LCMS 358,48 (M+H), ¹H-NMR (EDCl₃, 400 MHz) δ 8,20 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 6,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 3H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H).

25 Ejemplo 1275b. 5-cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furano-3-ilmetoxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furano-3-ilmetoxi)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221 d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (90 mg, 62%) pureza HPLC = 99%, LCMS = 542,21 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,63 (bs, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 6H), 3,41-3,23 (m, 7H), 3,12-2,82 (m, 6H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H).

35 Ejemplo 1276. 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furano-3-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona

40 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furano-3-ilmetoxi)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco. (65 mg, 49%) pureza HPLC = 94%, LCMS = 498,20 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,47 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 3H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 4H), 2,94-2,84 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,05-1,03 (m, 1H).

45 Ejemplo 1277. (2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3,5-difluoro-N-metil-benzamida

Ejemplo 1277a. 2-amino-3,5-difluoro-ácido benzoico se preparó a partir de 3,5-difluoro-2-nitro-ácido benzoico análogamente al ejemplo 1224c. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanquecino (1,70 g, 99%), LCMS 174,02 (M+H).

50 Ejemplo 1277b. 2-amino-3,5-difluoro-N-metil-benzamida. 2-amino-3,5-difluoro-ácido benzoico (1,70 g, 0,01 mol) se disolvió en THF (100 mL, 1 mol). Trifosgeno (2,91 g, 0,01 mol) se disolvió en THF (10 mL) y se añadió. La solución resultante se agitó en rt durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se sometió a ondas sonoras en H₂O. El ppt de color blanquecino se filtró, se recogió en acetona y se concentró bajo presión reducida. La sólido resultante se disolvió en THF y se añadió 2 M de metilamina en THF (15 mL). Se formó inmediatamente un ppt de color blanco. La mezcla de reacción se agitó en rt durante 16 horas. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (1,099 g, 60%), LCMS = 187 (M+H).

60 Ejemplo 1277c. 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5-difluoro-N-metil-benzamida. A una solución de 2-amino-3,5-difluoro-N-metil-benzamida (1,099 g, 0,006 mol) y NMP (6 mL, 0,06 mol;) se añadió DIEA (1,23 mL, 7,8 mmol) seguido de 2,4,5-tricloro-pirimidina (0,812 mL, 7,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanquecino (1,0 g, 56%), MP = 220-221, pureza HPLC = 95%, LCMS = 333,38 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 2,99 (s, 3H).

65

- 5 Ejemplo 1277d. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5-difluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (91 mg, 58%). Pureza HPLC del 99%, LCMS 517,14 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) Δ 9,66 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,48 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,408 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,79-2,70 (m, 2H).
- 10 Ejemplo 1278. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5-difluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color beige (136 mg, 82%). MP = 250-252 (pureza HPLC = 93%, LCMS = 473,14 (M+H), HNMR (DMSO), 9,54 (bs, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,52 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,53 (dd, J=7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,72 (d, J=4,0 Hz, 3H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 4H).
- 20 Ejemplo 1279. 2-[5-cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida
- 25 El compuesto del título se preparó a partir de N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (67 mg, 24%) LCMS 564,12 (M-C₃NH₄), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,71 (bs, 1H), 9,60 (d, J=7,9 Hz, 1H), 9,43 (bs, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,93 (bt, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,28 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 4H), 4,03-3,99 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).
- 30 Ejemplo 1280. 2-[2-(3-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida
- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1272. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (19 mg, 70%), LCMS 522,21 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,58 (bs, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H); 6,89 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,38 (s, 1H), 1,29 (s, 3H).
- 40 Ejemplo 1281. 8-[5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-pirano-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona
- 45 Ejemplo 1281 a, (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-pirano-4-iloxi)-fenil]-amina se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenol y tetrahidro-pirano-4-ol análogamente al ejemplo 1273c. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco (274 mg, 84%). Pureza HPLC del 97%, LCMS 360,09 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 3H), 4,58-4,55 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H).
- 50 Ejemplo 1281b. 8-[5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-pirano-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-pirano-4-iloxi)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (80 mg, 60%). Pureza HPLC del 99%, LCMS 498,21 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) Δ 9,47 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 3,603,56 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 2H).
- 55 Ejemplo 1282. 5-cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-pirano-4-iloxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina
- 60 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahidropirano-4-iloxi)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221 d. El producto se aisló como un sólido de color blanco (70 mg, 48%). LCMS 542,26 (M+H), pureza HPLC del 99%, ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,71 (bs, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,15-2,85 (m, 6H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 2H).
- 65

- Ejemplo 1283. 8-[4-[2-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-fenilamino]-5-cloropirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona
- 5 Ejemplo 1283a. [2-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-fenil]-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenol y 3-benciloxi-propano-1-ol análogamente al ejemplo 1283c. El compuesto del título se aisló como una espuma blanca (247 mg, 46%). Pureza HPLC = 95% LCMS 424,13 (M+H), HNMR 8,15 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,36-6,32 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H).
- 10 Ejemplo 1283b. 8-[4-[2-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-fenilamino]-5-cloro pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona se preparó a partir de [2-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-fenil]-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina y 8-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (25 mg, 17%), pureza HPLC del 99%, LCMS: 564,25 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 3H), 6,98-6,89 (m, 3H), 6,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 4H), 2,00-1,81 (m, 2H).
- 15 Ejemplo 1284. N(4)-[2-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-fenil]-5-cloro-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina
- 20 Preparado a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y [2-(3-benciloxi-propoxi)-6-fluoro-fenil]-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco, pureza HPLC del 99%, LCMS 516,27 (M - bencil), 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,63 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 4H), 7,18-7,15 (m, 3H), 7,14-7,12 (d, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 7H), 3,20-2,90 (m, 6H), 1,85-1,81 (m, 2H).
- 25 Ejemplo 1285. 2-[5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 30 Ejemplo 1285a. 2-dimetilamino-N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida. Dimetilamino-ácido acético (0,124 g, 1,20 mmol), EDCI (0,461 g, 2,41 mmol), HOBT (0,276 g, 2,05 mmol) y DMF (1,00 mL, 12,9 mmol) se agitaron en rt durante 30 minutos, seguido de la adición de TEA (0,235 mL, 1,68 mmol) y 3-amino-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona (0,300 g, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó en rt durante 3 horas, se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (80 mg, 20%).
- 35 Ejemplo 1285b. N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepina-3-il)-2-dimetilamino-acetamida se preparó a partir de 2-dimetilamino-N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida análogamente al ejemplo 1221c. (64 mg, 88%). LCMS 305 (M+H).
- 40 Ejemplo 1285c. 2-[5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepina-3-il)-2-dimetilamino-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco. (55 mg, 45%). LCMS 585,30 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,67 (bs, 2H), 9,42 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,86 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,74 (d, J=4,1 Hz, 6H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
- 45 Ejemplo 1286. 8-[5-cloro-4-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina-2-ona
- 50 Ejemplo 1286a. 4-(3,5-difluoro-2-nitro-fenil)-morfolina. 1,3,5-trifluoro-2-nitrobenceno (5,30 g, 29,9 mmol) y K₂CO₃ (4,96 g, 35,9 mmol) se mezclaron en DMSO (40,0 mL, 564 mmol) y se añadió morfolina (2,74 mL, 31,4 mmol). La reacción se agitó en rt durante 48 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del título se aisló como un aceite amarillo (4,26 g, 58%). LCMS (m/e) 245 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,67-6,58 (m, 2H), 3,80 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 3,06 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 19F-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ -102, -118. En esta reacción también se obtuvo 4-(3,5-difluoro-4-nitro-fenil)-morfolina como un sólido de color amarillo (2,85 g, 39%). m.p. = 112-114 °C; LCMS (m/e) 245 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,45-6,37 (m, 2H), 3,86 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,33 (t, 4H, J = 4,5 Hz); 19F-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ -115.
- 55 Ejemplo 1286b. 2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenilamina se preparó a partir de 4-(3,5-difluoro-2-nitro-fenil)-morfolina análogamente al ejemplo 1 c. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de morado (680 mg, 99%).
- 60 Ejemplo 1286c. (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenil)-amina se preparó a partir de 2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenilamina y 2,4,5-tricloropirimidina análogamente al ejemplo 1230a. El compuesto del título se aisló

como una espuma de color blanquecino (337 mg, 57%) pureza HPLC del 97%, LCMS 363,10 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,23 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,64 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,79-3,77 (m, 4H), 2,90-2,87 (m, 4H).

5 Ejemplo 1286d. 8-[5-cloro-4-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenil)-amina y 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (58 mg, 38%) pureza HPLC del 99%, LCMS 503,22 (M+H), HNMR (DMSO) 9,36 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,52 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 4H).

Ejemplo 1287. 5-cloro-N(4)-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

15 El compuesto del título se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenil)-amina y 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (80 mg, 48%), pureza HPLC del 99%, LCMS 547,26 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,69 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=6,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,83 (10,9 Hz, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,15-2,87 (m, 10H).

Ejemplo 1288. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

25 Ejemplo 1288a. 5,5-dimetil-3-morfolin-4-il-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona. Morfolina (0,0726 mL, 0,000833 mol;) se disolvió en DMF(45 mL, 0,58 mol;) y se enfrió a 0 °C, y a esta solución se añadió hidruro de sodio 60% de dispersión en aceite mineral (40,0 mg). Esta mezcla se dejó agitar durante 30 minutos, seguido de la adición de 3-yodo-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (300 mg, 0,0008 mol;). La reacción se dejó calentar a rt durante 16 horas. La reacción se desactivó añadiendo hielo y agua, se dispersó en agua y EtOAc, se extrajo tres veces con porciones de 30 mL de EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. (87 mg, 30%). LCMS 320 (M+H)

35 Ejemplo 1288b. 8-amino-5,5-dimetil-3-morfolin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona se preparó a partir de 5,5-dimetil-3-morfolin-4-il-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona análogamente al ejemplo 1221c. (19 mg, 24%), LCMS 290 (M+H).

40 Ejemplo 1288c. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 8-amino-5,5-dimetil-3-morfolin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color amarillo (5 mg, 10%), pureza HPLC = 99%, LCMS 570 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-d₆,400 MHz) δ 9,32 (s, 1H), 9,06 (bs, 1H), 8,53 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,47 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (bs, 1H) 6,73-6,71 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 8H), 2,72 (d, J=4,0 Hz, 3H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

45 Ejemplo 1289. 2-[2-(3-acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

50 Ejemplo 1289a. N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida se preparó a partir de 3-amino-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y anhídrido acético análogamente al ejemplo 1271 d como un sólido de color blanco. (420 mg, 90%), pureza HPLC del 99%, HNMR (DMSO) 10,21 (s, 1H), 8,14 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

55 Ejemplo 1289b. N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida se preparó a partir de N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida análogamente al ejemplo 1c. (260 mg, 97%). Pureza HPLC del 90%, LCMS (262 (M+H)). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,59 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,38 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,32 (bs, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

60 Ejemplo 1289c. 2-[2-(3-acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221 d. (62 mg, 43%). Pureza HPLC = 99%, LCMS 524 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,53 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,51 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 2,73 (d, J=4,4 Hz, 3H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

65

Ejemplo 1290. 2-[2-(3-acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-5-cloropirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

5 El compuesto del título se preparó a partir de N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco. (65 mg, 43%) LCMS 566 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,50 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,93 (t, J=5,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,00 (d, J=2,7 Hz, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

10 Ejemplo 1291. 3-[2-(3-acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-5-cloropirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

15 El compuesto del título se preparó a partir de N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color marrón. (51 mg, 36%) MP = 205-210, LCMS 530 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,70 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,47 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,32-4,29 (m, 1H), 2,78 (d, J=4,1 Hz, 3H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

20 Ejemplo 1292. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

Ejemplo 1292a. N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2-metoxi-acetamida se preparó a partir de 3-amino-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y cloruro de metoxiacetilo análogamente al ejemplo 1271d (338 mg, 66%).

25 Ejemplo 1292b. N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2-metoxi-acetamida se preparó a partir de N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2-metoxi-acetamida análogamente al ejemplo 1221c. (espuma blanca, 170 mg, 99%) LCMS 292 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,42 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,69 (bs, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,56-2,51 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 3H),

35 Ejemplo 1292c. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2-metoxi-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (40 mg, 38%) pureza HPLC = 99%, LCMS = 572 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,72 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,73 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

40 Ejemplo 1293. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

45 El compuesto del título se preparó a partir de N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2-metoxi-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (60 mg, 54%) pureza HPLC del 99%, LCMS 596 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,69 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,94 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,91 (t, J=12,2 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

50 Ejemplo 1294. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etilamino)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

55 Ejemplo 1294a. (5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-(2-metoxi-etil)-amina. Una solución de N-(5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-2-metoxi-acetamida (0,138 g, 0,43 mmol) en THF (10 mL, 0,1 mol) se trató con 1M de complejo borano-THF en THF (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó añadiendo lentamente gota a gota metanol hasta que todo el burbujeo cesó, se concentró, se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

60 Ejemplo 1294b. N(3)-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3,8-diamina se preparó a partir de (5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-(2-metoxi-etil)-amina análogamente al ejemplo 1221c. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (52 mg, 75%). LCMS 264 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,07 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,65-2,62 (m, 1H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

65

- 5 Ejemplo 1294c. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etilamino)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de N(3)-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3,8-diamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (29 mg, 27%), pureza HPLC = 90%, LCMS 544 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,22 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,51-8,47 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,73-2,67 (d, 3H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
- 10 Ejemplo 1295. Pirrolidina-1-ácido carboxílico {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il}-amida
- 15 Ejemplo 1295a. Pirrolidina-1-ácido carboxílico (5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-amida se preparó a partir de 3-amino-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y pirrolidina-1-cloruro de carbonilo análogamente al ejemplo 1271 d como un sólido de color amarillo pálido (256 mg, 92%). LCMS 347 (M+H). Pureza HPLC del 99%
- 20 Ejemplo 1295b. Pirrolidina-1-ácido carboxílico (8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-amida se preparó a partir de pirrolidina-1-ácido carboxílico (5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-amida análogamente al ejemplo 1c. (sólido blanco, 140 mg, 85%), LCMS 317 (M+H), 1 H-NMR (CDCl3, 400 MHz) δ :7,52 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,27 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,36-3,34 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
- 25 Ejemplo 1295c. Pirrolidina-1-ácido carboxílico {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il}-amida se preparó a partir de pirrolidina-1-ácido carboxílico (8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-amida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (29 mg, 22%), pureza HPLC = 94%, LCMS 597 (M+H), 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,47 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 4H), 2,73 (d, J=3,5 Hz, 3H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
- 30 Ejemplo 1296. Pirrolidina-1-ácido carboxílico {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il}-amida
- 35 El compuesto del título se preparó a partir de pirrolidina-1-ácido carboxílico (8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-amida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (47 mg, 35%), pureza HPLC del 96%, LCMS 550 (M - amida de propargil), 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,48 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,92 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,23-7,20 (d, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
- 40 Ejemplo 1297. 2-{5-cloro-2-[(S)-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 45 El compuesto del título se preparó a partir de una separación cromatográfica de fluido supercrítico del material racémico. Todos los datos del espectro son idénticos al ejemplo 51f.
- Ejemplo 1298. 2-{5-cloro-2-[(R)-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 50 El compuesto del título se preparó a partir de una separación cromatográfica de fluido supercrítico del material racémico. Todos los datos del espectro son idénticos al ejemplo 51f.
- Ejemplo 1299. {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il}-éster metílico del ácido carbámico
- 55 Ejemplo 1299a. (5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-éster metílico del ácido carbámico se preparó a partir de 3-amino-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y metilcloroformiato análogamente al ejemplo 1271d. El compuesto del título es un sólido de color blanquecino. (94 mg, 38%) LCMS 308 (M+H).
- 60 Ejemplo 1299b. (8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-éster metílico del ácido carbámico se preparó a partir de (5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-éster metílico del ácido carbámico análogamente al ejemplo 1221c como un sólido de color amarillo (80 mg, 94%), LCMS 278 (M+H).
- 65 Ejemplo 1299c. {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il}-éster metílico del ácido carbámico se preparó a partir de (8-amino-5,5-dimetil-2-

- 5 oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-éster metílico del ácido carbámico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color amarillo pálido (30 mg, 19%) LCMS 558 (M+H), HNMR (DMSO) 9,51 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,74 (d, J=3,8 Hz, 3H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).
- Ejemplo 1300. 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color amarillo pálido (28 mg, 32%) pureza HPLC = 99%, LCMS = 502,27 (M+H), HNMR (DMSO) 9,37 (s, 1H), 8,55 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 3H), 5,00 (bt, 1H), 4,26-4,23 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H).
- 15 Ejemplo 1301. 2-{5-cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida
- 20 Ejemplo 1301a. 1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona se preparó a partir de 2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona y anhídrido trifluoroacético análogamente al ejemplo 1224a. (2,21 g, 72%), mp 218-219 °C ; LCMS: m/z = 273,24 (M+H+), HPLC (pureza del 95%); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,39 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 6,52 (bs, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,67 (m, 1H).
- 25 Ejemplo 1301b. 8-nitro-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-2,3,5,6-tetrahidro-1H benzo[b][1,5]diazocina-4-ona se preparó a partir de 1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona análogamente al ejemplo 1224b. Se aisló como un sólido de color amarillo pálido (1,53 g, 60%), mp 244-246 °C; LCMS: m/z = 318,25 (M+H+), HPLC (pureza del 96%); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,29 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 6,22 (bs, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,74 (m, 1H).
- 30 Ejemplo 1301c. 8-amino-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona se preparó a partir de 8-nitro-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona análogamente al ejemplo 1221c. Se aisló como un sólido de color blanquecino (200 mg, 92%), mp 225-227 °C; LCMS: m/z = 288,22 (M+H+), HPLC (pureza del 88%); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,32 (m, 1H).
- 35 Ejemplo 1301d. 2-{5-cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida se preparó a partir de 8-amino-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanquecino (27 mg, 14%), mp 191-194 °C; LCMS: m/z = 548,25 (M+H+), HPLC (pureza del 98%), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,69 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,36 (m, 1H).
- 40 Ejemplo 1302. 2-{5-cloro-2-[4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida
- 50 2-{5-cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5] diazocina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida (23 mg, 0,05 mmol) se disolvió en 1/1 EtOH / 30% NaOH (2 ml) y se calentó a 80 °C en el microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó, se extrajo con CH2Cl2, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (5 mg, 26%) mp 267-268 °C; LCMS: m/z = 452,30 (M+H+), HPLC (pureza del 98%); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,61 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,73 (m, 3H), 2,65 (m, 2H).
- 55 Ejemplo 1303. 2-{5-cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-bencenosulfonamida
- 60 El compuesto del título se preparó a partir de 8-amino-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida análogamente al ejemplo 1221 d. El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo (66 mg, 23%). mp 181-183 °C; LCMS: m/z = 583,83 (M+H+), HPLC (pureza 90%); 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (m, 1H).
- 65

Ejemplo 1304. 2-[5-cloro-2-(4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetilo)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-bencenosulfonamida análogamente al ejemplo 1302 para producir un sólido de color blanquecino. (9 mg, 19%), mp 197-198 °C; LCMS: m/z = 585,85 (M+H+), HPLC (pureza del 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,68 (s, 1 H), 4,13 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (m, 2H).

Ejemplo 1305. {2-[2-(1-acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo [b][1,5]diazocina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de 1-acetil-8-amino-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[b][1,5]diazocina-4-ona 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1221d. El compuesto del título se aisló como un sólido de color beige (27 mg, 6%). mp 223-225 °C; LCMS: m/z = 494,34 (M+H+), HPLC (pureza del 83%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,31 (m, 5H), 2,89 (m, 1 H), 2,81 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,29 (m, 1H).

Ejemplo 1307. 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

Ejemplo 1307a. 2,5-dicloro-4-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-pirimidina se preparó a partir de 2-fluoro-6-metoxi-fenol y 2,4,5-tricloropirimidina análogamente al ejemplo 1230a. (1,95 g, 96%) LCMS 290 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,91 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 1307b. 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-iloxi)-3-fluoro-fenol se preparó a partir de 2,5-dicloro-4-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-pirimidina análogamente al ejemplo 1273b. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco (1,66 g, 93%), LCMS = 276 (M+H).

Ejemplo 1307c. 2,5-dicloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidina se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-iloxi)-3-fluoro-fenol y 3-hidroxitHF análogamente al ejemplo 1273c. El compuesto del título se aisló como un sólido viscoso de color blanco. LCMS 347,11 (M+H)

Ejemplo 1307d. 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se preparó a partir de 2,5-dicloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidina y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona análogamente al ejemplo 1221d. El producto se aisló como un sólido de color blanco. Pureza HPLC = 99%, LCMS 503,21 (M+H), ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 5H), 7,02 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,26-4,23 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 1308. {5-cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidina-2-il}-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-amina. El compuesto del título se preparó a partir de 2,5-dicloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidina y 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina análogamente al ejemplo 1d. El producto se aisló como un sólido de color blanco. Pureza HPLC = 99%, LCMS = 531,32 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,00 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,28-7,16 (m, 3H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,14 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,29 (bs, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,86-3,78 (m, 8H), 3,38-3,32 (m, 7H), 2,85-2,81 (m, 3H), 2,60-2,55 (m, 1 H), 2,09-1,95 (m, 2H). Ejemplo 1311. 7-{5-cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

Siguiendo un procedimiento análogo al 101b, 7-amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (46 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenil]-amina (60 mg) se hicieron reaccionar para obtener 7-{5-cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazina-1-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (29 mgs, 26%) como un sólido de color blanquecino. ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz):δ 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,9Hz, 1H), 6,59-6,55 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,81 (m ancho, 2H) 3,80 (s, 3H), 3,26-3,23 (m, 4H), 2,65-2,63 (M, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s ancho, 2H), 1,74 (s ancho, 4H), 1,22 (t, J = 6,1 Hz, 3H); LC/MS encontrado (M+H)+ = 565,98; MP:186-187 °C.

Ejemplo 1312. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

Siguiendo un procedimiento análogo al 101b, 7-amino-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (66 mg) y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (78 mg) se hicieron reaccionar para obtener (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-

- 5 tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (62 mg). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,50-6,49 (m, 2H), 6,29 (s, 2H), 5,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,54 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 9s, 3H), 3,08 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 2H), 1,41-1,40 (m, 1H); LC/MS encontrado (M+H)⁺ = 497,18; MP = 179-189 °C.
- 10 Ejemplo 1313. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al 101b, 7-amino-8-metoxi-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (93 mg) y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico se convirtió en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(8-metoxi-1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (63 mg) como un sólido de color blanquecino. 1H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,29 (s, 2H), 5,53 (s ancho, 1H), 5,30 (s ancho, 1H), 4,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,32-2,29 (m, 3H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,68 (d, J = 9,6Hz, 1H), 1,34 (s, 6H); LC/MS encontrado (M+H)⁺ = 511,26 MP:153-160°.
- 20 Ejemplo 1314. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-8-metoxi-5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico
- 25 Siguiendo un procedimiento análogo al 101b, 7-amino-1-etil-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (88 mg) y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (84 mg) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco 103 mg (70%); 1H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8,43 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,54 (ancho s, 1H), 5,32 (s ancho, 1H), 4,56 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (m ancho, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,29-2,25 (m, 3H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 6H), 0,91-0,85 (m, 3H); LC/MS: encontrado (M+H)⁺ = 525,28; MP:156-166 °C.
- 30 Ejemplo 1315. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico
- 35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 112 usando (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (110 mg) proporcionó el compuesto del título (78 mg, 42%). (M+H)⁺ encontrado = 513.23 MP: 105-115°. NMR equivalente al ejemplo 112.
- 40 Ejemplo 1316. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico
- 45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (59 mg) y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (69 mg) se convirtieron en el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (65 mg, 57%). 1H-NMR (CDCl₃): δ 8,33 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,62 (s ancho, 1H), 5,45 (s ancho, 1H), 4,47 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,30-2,15 (m, 4H), 1,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,32 (s, 2H), 1,60 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99-0,92 (m, 2). MP: 145-153°C, LCMS, encontrado 497 (M+H)⁺.
- 50 Ejemplo 1317. 7-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona
- 55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (51 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina se combinaron para preparar el compuesto del título (32 mg, 32%) como una espuma blanca. 1H-NMR (CDCl₃): δ 10,24 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,28 (s ancho, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,27 (s ancho, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS: encontrado (M+H)⁺ = 504,24; MP: 82-85 °C.
- 60 Ejemplo 1318. 7-[5-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona
- 65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (51 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxifenil)-amina (53 mg) se convirtió en el compuesto del título (33 mg, 35%) como una espuma blanca. 1H-NMR (CDCl₃): δ 8,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,13-7,09 (1, 2H), 7,01-6,94 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC/MS: (M+H)⁺ encontrado = 468,24; MP: 78-80 °C.

Ejemplo 1319. 7-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (75 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina (89 mg) se convirtieron en el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (66 mg). 1H-NMR (CDC13): δ 10,30 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,32 (S ancho, 2H), 3,15-1,5 absorciones anchas, 6H), 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC/MS, encontrado 504,17 (M+H)⁺; MP:183-185 °C.

10 Ejemplo 1320. 2-{7-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetilacetamida

15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida (47 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina (47 mg) se convirtieron en el compuesto del título (51 mg) como una espuma blanca. 1H-NMR (CDC13): δ 10,16 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,85 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,70 (m complejo, 7H). LC/MS, encontrado 547,18 (M+H)⁺; MP:66-6 °C.

20 Ejemplo 1321. 5-cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (45 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina (50 mg) se combinaron para obtener el compuesto del título (46 mg) como una espuma blanca. 1H-NMR (CDC13): δ 10,16 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,85 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 10H), LC/MS: (M+H)⁺ encontrado = 520,16; MP:42-50 °C.

30 Example 1322. (1R,2R,3S,4S)-3-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 112 usando (1R,2R,3S,4S)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (49 mg) proporcionó el compuesto del título (35 mg, 42%). (M+H)⁺ encontrado = 513,16 MP: 62-70°. NMR equivalente al ejemplo 112.

40 Ejemplo 1323. 7-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (34 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina (44 mg) se convirtió en el compuesto del título (40 mg) como un sólido de color blanco). 1H-NMR (CDC13): δ 10,29 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,22 t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,30 (s, 6H). LC/MS: encontrado (M+H)⁺ = 488,22; MP: 136-138 °C.

50 Ejemplo 1324. 2-[5-cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (46 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (68 mg) se convirtieron en el compuesto del título (64 mg como un sólido tostado). 1H-NMR (CDC13, 400 MHz): 9,82 (s, 1H), 8,95 (s ancho, 1H); 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,91 (s, 3H); 3,5 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,65-2,0 (m ancho, 6H), 1,17 (t, 7,1 Hz, 3H); LC/MS: (M+H)⁺ encontrado = 545,21; MP: 147-153 °C.

60 Ejemplo 1325. 2-[5-cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (37,1 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (59 mg) se convirtieron en el compuesto del título como un sólido de color blanco (25 mg). δ 9,47 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 2,32 (s ancho, 2H), 2,07 (s ancho, 2H), 1,27 (s, 6H). LC/MS: (M+H)⁺ encontrado = 529,16; MP 198-200 °C.

Ejemplo 1326. 2-[5-cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (40 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (59 mg) se convirtieron en el compuesto del título (18 mg como un sólido de color blanco). ¹H-NMR (CDC13): δ 9,48 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,40-4,10 (absorción ancha, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70-2,90 (absorción ancha, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,31-2,00 (absorciones anchas, 4H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC/MS: (M+H)⁺ encontrado = 545,16; MP 183 °C.

Ejemplo 1327. 7-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (37 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina (50 mg) obtuvo el compuesto del título (35 mg) como un sólido de color blanquecino. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,54 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H); 6,73 (s, 1H); 4,10-3,90 (absorción ancha, 2H), 3,93 (s, 3H); 3,29-3,25 (m, 1H), 2,70-2,40 (absorción ancha, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,20-2,00 (absorción ancha, 2H); 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,16 (t, 7,1 Hz, 3H); LC/MS: (M+H)⁺ encontrado 544,14; MP:195-197 °C.

Ejemplo 1328. 7-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, el compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanquecino (7,48 mg) ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,66 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,24-8,21 (m, 2H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H); 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,30-4,10 (absorción ancha, 2H), 3,83 (s, 3H); 3,29-3,25 (m, 1H), 3,10-2,50 (absorción ancha, 2H), 2,31 (s ancho, 2H), 2,20-2,00 (absorción ancha, 2H); 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,15 (t, 7,1 Hz, 3H); LC/MS:2373-294 : (M+H)⁺ encontrado 544,14 MP:espuma.

Ejemplo 1329. 7-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (35 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina (50 mg) obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (22 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,65 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,19 (s, 2H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H); 7,14-7,10 (m, 2H); 3,31 (s, 3H); 3,28-3,23 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,03 (s ancho, 2H), 1,34 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 1,27 (s, 6H). LC/MS: encontrado 528,15 (M+H)⁺; MP:195-197 °C.

Ejemplo 1330. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[1-etil-6-metoxi-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

45 1330a) 1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (1,0 g) en cloruro de metileno (12 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (1,7 mL) y luego se trató gota a gota con yodotrimetilsilano (1,6 mL). Se formó un precipitado blanco en la solución. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se añadió yodo sólido (1,4 g) en una porción y la mezcla se agitó a 0 °C. Resultó un color oscuro. Tras 45 minutos, la reacción se desactivó con un 10% de Na₂S₂O₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), si filtraron y se concentraron. (+/-)-1-etil-3-yodo-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se aisló como un sólido anaranjado (1,30 g, 88%). LC/MS: (M+H)⁺ encontrado 390,93. Se obtuvo sin purificación.

55 1330b) Se combinó (+/-)-1-etil-3-yodo-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (1,3 g), azida de sodio (2,17 g) y N,N-dimetilformamida (20 mL) en un matraz bajo nitrógeno y se agitó durante toda la noche. Se dispersó en EtOAc/agua. Las capas orgánicas se volvieron a lavar con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se separó en Celite y se purificó mediante cromatografía ISCO (120 g de SiO₂, hexano para EtOAc en gradiente). (+/-)-3-azido-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se aisló como un aceite claro (402 mg). ¹H-NMR (CDC13, 400 MHz): 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,78-3,71 (m ancho, 2H), 3,35-3,23 (m ancho, 1H), 2,65-2,35 (m ancho, 3H), 1,25-1,21 (m, 3H).

65 1330c) Se combinó (+/-)-3-azido-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (280 mg), resina trifenilfosfina (carga de 1,0 mmol/g; 1.83 g), tetrahidrofurano (25 mL) y agua (0,25 mL) y se agitó en rt durante toda la noche. Se filtró y se concentró. Se redujo en benceno para extraer el agua. (+/-)-3-amino-1-etil-6-metoxi -7-nitro-

1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se aisló como un aceite anaranjado (251 mg). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,52-2,39(m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,66 (s ancho, 2H), 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC/MS: (M+H)⁺ encontrado 280,18.

5 1330d) (+/-)-3-amino-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (251 mg) con cloruro de metileno (9 mL) y se añadió piridina (0,22 mL) seguido de anhídrido trifluoroacético (0,19 mL). Tras agitarse durante 10 minutos y dispersarse en DCM y agua, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. (+/-)-N-(1-etil-6-metoxi-7-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-yl)-2,2,2-trifluoro-acetamida se aisló como un sólido de color amarillo (310 mg). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,44-4,30 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,241 (t, J = 7,3 Hz, 3H), LC/MS: encontrado (M+H)⁺ = 376,23.

15 1330e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 31f y luego al ejemplo 113, (+/-)-N-(1-etil-6-metoxi-7-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-yl)-2,2,2-trifluoro-acetamida se convirtió en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[1-etil-6-metoxi-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico se aisló como un sólido de color blanco (24 mg) como una mezcla de diastereómeros. Los datos para los picos diastereoméricos se señalan con "***"; si el asterisco no está, los picos diastereoméricos coinciden. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,50 (d, J = 9,3 Hz, 1H), *8,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), *7,42 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,36 (s ancho, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), *4,49-4,40 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), *3,85 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,51 (d, J = 3,8, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), *2,62-2,55 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,35-1,2 (m, 5H), 0,95-0,82 (m, 2H). (LC/MS: (M+H)⁺, encontrado 608.54; MP: 167-176 °C.

20 Ejemplo 1331 y ejemplo 1332. (1S,2S,3R,4R)-3-[2-((R)-3-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y (1S,2S,3R,4R)-3-[2-((S)-3-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

30 Se combinó (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[1-etil-6-metoxi-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (90 mg) en 7 M de amoniaco en metanol (4 mL) y tetrahidrofurano (2 mL), se agitó a temperatura ambiente, se calentó en un tubo sellado a 65 °C durante toda la noche y luego se calentó a 85 °C en un tubo sellado durante toda la noche, se concentró y se disolvió en MeOH para su purificación mediante HPLC de fase reversa (5-30% MeCN/H₂O) en un sistema Gilson. Los compuestos del título se aislaron después de concentrarse y convertirse en base libre con MP-carbonato en metanol. El isómero de elución más rápida se aisló en 18,31 mg. 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,14 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 7,98-8,23 (m, 4H), 7,28-7,10 (m, 2H), 6,32-6,60 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60-2,80 (series complejas de m, 6H), 2,45-2,05 (series complejas de m, 5H), 1,40-1,39 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 3H). LC/MS: m/z encontrado 512 (M+H)⁺. Isómero de elución más lenta en 31,54 mg. 1H-NMR. (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,16-8,11 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,32-6,30 (m, 2H), 4,18-3,95 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55-2,85 (series complejas de m, 6H), 2,40-2,07 (series complejas de m, 5H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 3H). LC/MS: m/z encontrado 512 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 1333. N-(7-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida

50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (163 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina (156 mg) se combinaron para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (101 mg). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,67 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 6H), 1,22 (t, J = 6,1Hz, 3H), LC/MS: encontrado (M+H)⁺ = 655,57; MP:245-247 °C.

60 Ejemplo 1334. N-(7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida

65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (164 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (160 mg) obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (102 mg). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,47 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67-7,54 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58-3,54 (m,

1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 3H); LC/MS: encontrado (M+H)+ = 656; MP:250-51 °C

5 Ejemplo 1335. N-{7-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (193 mg) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (180 mg) obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (92 mg). Mezcla 1:1 de diastereómeros. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,29-8,24 (m, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,20-1,20 (series complejas de m, 12H); LC/MS: encontrado (M+H)+ = 648; MP:160-2 °C

15 Ejemplo 1336. 2-[2-(3-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

20 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1331, N-(7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (90 mg) se convirtió en el compuesto del título (40 mg) como una espuma blanca. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,48 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,54-2,31 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,62 (s ancho, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC/MS: encontrado (M+H)+ = 560,46.

25 Ejemplo 1337. 3-amino-7-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1331, N-(7-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (85 mg) se convirtió en el compuesto del título (35 mg) como una espuma blanca. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,66 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,26-8,21 (m, 2H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,54-2,31 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,80 (s ancho, 1H), 1,36-1,33 (m, 6H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC/MS: encontrado (M+H)+ = 549,46.

35 Ejemplo 1338. N-[(1R,2R)-2-[2-(3-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida

40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1331, N-(7-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (84 mg) se convirtió en el compuesto del título como un polvo liofilizado blanco. 1H-NMR (400 MHz, d₆-msol) 8,14-8,08 (m, 3H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 4H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 6H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,50-1,00 (series complejas de m, 9H) LC/MS: encontrado M+H+ = 552

45 Ejemplo 1339. 7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (64 mg) y N(1)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N(4),N(4)-dimetil-benceno-1,4-diamina (77 mg) se convirtieron en el compuesto del título (82 mg) como un sólido de color blanco. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,39-6,37 (m, 2H), 4,31-4,10 (absorción ancha, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 3,00-1,95 (absorción ancha, 6H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC/MS: encontrado (M+H)+ = 511,46 MP: 190-193 °C.

55 Ejemplo 1340. 7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (55 mg) y N(1)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N(4),N(4)-dimetil-benceno-1,4-diamina (66 mg) se convirtieron en el compuesto del título (78 mg) como un sólido de color blanco. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,37-6,35 (m, 2H), 4,35-3,8 (absorción ancha, 2H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 6H) 2,98 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 3H), 1,6 (s ancho, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC/MS: encontrado (M+H)+ = 511,46 MP: 183-185 °C.

65

Ejemplo 1341. N-{7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (78 mg) y N(1)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N(4),N(4)-dimetil-benceno-1,4-diamina (60 mg) se convirtieron en el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (50 mg). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05-8,04 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,41-6,39 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,29-3,54 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,05-2,98 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LC/MS: encontrado (M+H)⁺ = 622,52, MP: 192-193 °C.

Ejemplo 1342. 7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1331, 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (59 mg) se convirtió en el compuesto del título como una sal de HCL (128 mg) como un sólido de color amarillo. 1H-NMR (dmsó-d₆, 400 MHz): 10,19-10,15 (m, 1H), 9,19-9,14 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,16 (s, 6H); MP: 244-63 °C. LC/MS: encontrado (M+H)⁺ = 495,45

20 Ejemplo 1343. 3-amino-7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1331, N-{7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida (40 mg) obtuvo el compuesto del título (21 mg) como una espuma blanca. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,39 (s, 2H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 3,01 (s, 6H), 2,52-2,35 (m, 2H), 1,96-1,70 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H) LC/MS: encontrado (M+H)⁺ = 526,45.

30 Ejemplo 1344 y ejemplo 1345. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-((R)-1-etil-6-metoxi-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-((S)-1-etil-6-metoxi-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

35 (1344a) Se combinó 3-amino-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (0,8 g), 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano (797 mg) y carbonato de potasio (879 mg) en acetonitrilo (37 mL), se calentó a 85 °C. Después de 2 días, se añadió otra equivalente de carbonato de potasio y 0,5 equivalente de 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano y se siguió calentando. El material se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró, se concentró en Celite y se purificó mediante cromatografía ISCO (120 g, SiO₂, elución en gradiente 0% de MeOH/DCM a 10% de MEOH/DCM) para obtener 1-etil-6-metoxi-3-morfolin-4-il-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona como un sólido de color naranja (334 mg). 1H-NMR (CDCl₃): 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,73-3,60 (m, 5H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 4H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

45 (1344b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 103c y al ejemplo 113, 1-etil-6-metoxi-3-morfolin-4-il-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se convirtió en los compuestos del título, que se purificaron sobre RP-HPLC Gilson y se aislaron como sales de TFA. Datos del primer isómero de elución sobre RP-HPLC. 1H-NMR (dmsó-d₆): 8,45 (s ancho, 1H), 8,35-8,33 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,21-3,80 (series complejas de m, 9H), 3,79 (s, 3H), 3,40-2,90 (series complejas de m, 8H), 2,25-1,99 (m, 3H), 1,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LC/MS. (M+H)⁺ encontrado 582. Datos del segundo isómero de elución sobre RP-HPLC. 1H-NMR (dmsó-d₆): 8,48 (s ancho, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,24-3,83 (series complejas de m, 9H), 3,78 (s, 3H), 3,40-2,90 (series complejas de m, 8H), 2,25-1,99 (m, 3H), 1,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 6,8 Hz, 3H). LC/MS. (M+H)⁺ encontrado 582.

60 Ejemplo 1346 y ejemplo 1347. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-((R)-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-((S)-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 61c, 3-amino-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y formaldehído se convirtieron en 3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 103c se convirtió en 7-amino-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113 se convirtió en los compuestos del título. Datos del primer isómero de elución sobre RP-HPLC. 1H-NMR

- (dmso-d6): 9,76 (s ancho, 1H), 8,49-8,38 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 6,36-6,32 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,92 (s, 1 H), 2,85 (s, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS. (M+H)+ encontrado 540. Datos del segundo isómero de elución sobre RP-HPLC. 1H-NMR (dmso-d6): 9,77 (s ancho, 1H), 8,48-8,35 (m, 2H), 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 6,36 (s, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,87 (s, 1 H), 2,73 (s, 6H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS. (M+H)+ encontrado 540. LC/MS. (M+H)+ encontrado 540.
- 5 Ejemplo 1348. 2-[5-cloro-2-(3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (78 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (89 mg) se convirtieron en el compuesto del título como un sólido tostado (24 mg). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,49 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,65-2,10 (m, 8H), 1,27-1,24 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS encontrado (M+H)+ = 588,21
- 15 Ejemplo 1349. 7-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona
- 20 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, 7-amino-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (78 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina (78 mg) se convirtieron en el compuesto del título como una espuma blanca (13 mg). 1H-NMR (CDCl₃): 10,29 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,54-2,10 (series complejas de m, 10H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS encontrado (M+H)+ = 547,21
- 25 Ejemplo 1350 y ejemplo 1351. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[(R)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[(S)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico
- 30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1330d-e, (+/-)-3-amino-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y cloruro de metoxiacetilo se convirtieron en N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida, que se convirtió en los compuestos del título. Datos del primer isómero de elución sobre RP-HPLC. Polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃): 8,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14-7,12 (, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,37-6,35 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,97 (S, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,26 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,66 (d, J = 9,9 Hz, 3H), 1,24-1,16 (m, 5H). LC/MS. (M+H)+ encontrado 584,23. Datos del segundo isómero de elución sobre RP-HPLC. Polvo blanco 1H-NMR (CDCl₃): 8,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 5H). LC/MS. (M+H)+ encontrado 584,25.
- 35 Ejemplo 1352. N-(7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida
- 40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida (100 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtieron en el compuesto del título (10 mg) como un polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃): 9,45 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,68-2,53 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 5H). LC/MS. (M+H)+ encontrado 632,22.
- 45 Ejemplo 1353. (1S,2S,4R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico.
- 50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida (100 mg) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina se convirtieron en el compuesto del título (10 mg) como un polvo blanco. 1H-NMR (CDCl₃): 10,27 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,91 (d, J
- 55
- 60
- 65

= 8,8 Hz, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 4H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,27-1,16 (m, 5H). LC/MS. (M+H)⁺ encontrado 591,23.

5 Ejemplo 1354 y 1355. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[(R)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1330d-e, (+/-)-3-amino-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona dimetilamino-cloruro de acetilo; hidrocloreuro se convirtieron en N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-dimetilamino-acetamida, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113 se convirtió en los compuestos del título como diastereómeros individuales. Datos del diastereómero de elución más rápido sobre RP-HPLC. 1H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,25-8,44 (s ancho, 2H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,13-4,32 (m, 3H), 4,02 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 14,1 Hz, J = 6,3 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS: encontrado 598,24 (m + 1). Datos del diastereómero de elución más lento sobre RP-HPLC. 1H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,57-8,72 (s ancho, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,13-4,29 (m, 3H), 4,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 14,4 Hz, J = 6,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,03 (t, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: encontrado 598,24 (m + 1).

25 Ejemplo 1356. N-{7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-dimetilamino-acetamida

30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, N-(7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-dimetilamino-acetamida (50 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtió en el compuesto del título como sal de TFA (24 mg). 1H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,44 (s, 1H), 8,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,66 (s, 6H), 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS: encontrado 646,18 (m + 1).

35 Ejemplo 1357 y 1358. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[(R)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[(S)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1330d-e, (+/-)-3-amino-1-etil-6-metoxi-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y cloruro de ciclopropano-carbonilo se convirtieron en ácido ciclopropanocarboxílico (7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-amina, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113 se convirtió en los compuestos del título como diastereómeros individuales. Datos del diastereómero de elución más rápido sobre RP-HPLC. 1H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,50 (s ancho, 2H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,18-4,30 (m, 3H), 4,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 13,7 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,07-2,22 (m, 3H), 2,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,55-0,69 (m, 4H). LCMS: encontrado 581,15 (m + 1). Datos del diastereómero de elución más lento: 1H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,90 (s ancho, 2H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,18-4,29 (m, 3H), 4,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 14,0 Hz, J = 6,1 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,06-2,22 (m, 3H), 2,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,01 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,53-0,68 (m, 4H). LCMS: encontrado 581,17 (m + 1).

55 Ejemplo 1359. Ácido ciclopropanocarboxílico {7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il}-amida

60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 113, ácido ciclopropanocarboxílico (7-amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-amida (45 mg) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se convirtió en el compuesto del título (48 mg). 1H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,41 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 13,7 Hz, J = 5,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 6H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,02 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,56-0,67 (m, 4H). LCMS: encontrado 629,11 (m + 1).

65

Ejemplo 1361. 2-[5-cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

2-[5-cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 335. El producto se aisló como un sólido de color amarillo (56 mg, 24%). LCMS (m/e) 567 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,74 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,13-6,05 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,93 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,89-2,65 (m, 10H).

Ejemplo 1362. 3-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida del ácido carboxílico

3-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida del ácido carboxílico se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida del ácido carboxílico análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (120 mg, 70%). LCMS (m/e) 501 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,77 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,81 (s, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,96 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 8H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 1363. 3-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida del ácido carboxílico

1363a) 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (10,0 g, 55,2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (200 mL, 2000 mmol) a 0 °C. Se añadió 2,0 M de etilamina en tetrahidrofurano (41 mL) y la reacción se agitó durante dos 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se azeotropó con tolueno (50 mL). Se añadió éter etílico (200 mL) y el precipitado (el sub-producto ácido se formó por hidrólisis) se eliminó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando una gradiente de 0-60% de EtOAc/hexano como disolvente de elución para obtener 2-amino-N-etil-3-fluoro-benzamida como un sólido de color amarillo pálido (9,02 g, 90%). m.p. = 60 °C; LCMS (m/e) 183 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,11 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,62-6,54 (m, 1H), 6,05 (bs, 1H), 5,61 (bs, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 6,6 Hz).

1363b) En un matraz de fondo redondo se añadió 2-amino-N-etil-3-fluoro-benzamida (2,00 g, 11,0 mmol) y N-metilpirrolidona (10 mL, 100 mmol). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,29 mL, 13,2 mmol) seguido de 2,4,5-tricloro-pirimidina (1,51 mL, 13,2 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía de gel de sílice cubierto de amina usando una gradiente de 0-70% de EtOAc/hexano como disolvente de elución. El producto se colocó en hexano y se agitó durante toda la noche. La mezcla se filtró para obtener 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida como un sólido de color amarillo (1,79 g, 50%). m.p. = 233-234 °C; LCMS (m/e) 329 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 3H), 6,20-6,10 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

1363c) 3-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida del ácido carboxílico se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla pálida (117 mg, 66%). LCMS (m/e) 513 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,82-2,73 (m, 4H), 2,72-2,64 (m, 4H), 1,13 (t, 3H, J = 6,2 Hz).

Ejemplo 1364. 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida

2-[5-cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida se preparó a partir de 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (52 mg, 25%). LCMS (m/e) 556 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,88 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 4H), 1,13 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 1365. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida

- 5 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida se preparó a partir de 7-amino-5,5-dimetil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (213 mg, 51%). LCMS (m/e) 497 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,15-6,06 (m, 1 H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,36 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,08 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,35 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, J = 7,3 Hz).
- 10 Ejemplo 1366, 2-[5-cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida
- 15 2-[5-cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida se preparó a partir de 7-amino-1,5,5-trimetil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color blanco (96 mg, 68%). m.p. = 251-253 °C; LCMS (m/e) 511 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,77 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,93 (s, 1H), 6,14-6,06 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,18 (t, 3H, J = 7,3 Hz).
- 20 Ejemplo 1367, 2-[5-cloro-2-(3-di)metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida
- 25 1367a) 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; compuesto con ácido nítrico (763 mg, 2,99 mmol) se suspendió en acetonitrilo (50,0 mL, 957 mmol) y se añadió 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (400 mg, 3,29 mmol). Se añadió carbonato de cesio (2,44 g, 7,48 mmol) y yoduro de cesio (77,7 mg, 0,299 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-15% de MeOH/DCM como disolvente de elución para obtener N,N-dimetil-2-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida como un sólido de color naranja (778 mg, 94%). m.p. = 94-96 °C; LCMS (m/e) 278 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,02-7,97 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 3,34 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,80-2,73 (m, 4H).
- 30 1367b) N,N-dimetil-2-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-acetamida (150 mg, 0,541 mmol) se introdujo en metanol (10,0 mL, 247 mmol) y se añadió un 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (5:45:50, paladio:carbón negro:agua, 15,0 mg). La reacción se hidrogenizó a 0,2 MPa (30 psi) durante 1 hora, se filtró a través de Celite y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color naranja (134 mg, 100% LCMS (m/e) 248 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,50-6,44 (m, 2H), 3,54 (bs, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,870-2,81 (m, 4H), 2,71-2,62 (m, 4H).
- 35 40 1367c) 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida se preparó a partir de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetilacetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (137 mg, 47%). LCMS (m/e) 540 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 4H), 1,14 (t, 3H, J = 7,3 Hz).
- 45 50 Ejemplo 1368. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetilacetamida
- 55 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida se preparó a partir de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (103 mg, 45%). LCMS (m/e) 566 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,25 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 4H).
- 60 65 Ejemplo 1369, 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (91 mg, 43%). LCMS (m/e) 526 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,07

(s, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,92 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H).

5 Ejemplo 1370. 3-cloro-2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

3-cloro-2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida se preparó a partir de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (26 mg, 12%). LCMS (m/e) 542 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,06-5,97 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,77 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 4H).

15 Ejemplo 1371. 2-{7-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-yl}-N,N-dimetil-acetamida

2-{7-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida se preparó a partir de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N,N-dimetil-acetamida y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino-ciclohexil)-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (88 mg, 39%). LCMS (m/e) 550 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,85 (s, 1H), 5,56-5,35 (m, 2H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 4H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 4H).

Ejemplo 1372. 2-[5-cloro-2-(3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida

30 2-[5-cloro-2-(3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida se preparó a partir de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (117 mg, 52%). LCMS (m/e) 526 (M+H); 1H-NMR (EDCl₃, 400 MHz) δ 8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,87 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 4H), 1,15 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

35 Ejemplo 1373. 3-cloro-2-[5-cloro-2-(3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

40 3-cloro-2-[5-cloro-2-(3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida se preparó a partir de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (53 mg, 23%). LCMS (m/e) 528 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,13-6,06 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,88 (d, 3H, J = 5,0 Hz), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,80 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 4H).

45 Ejemplo 1374. 2-{7-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N-metilacetamida

50 2-{7-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il}-N,N-dimetil-acetamida se preparó a partir de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-N-metil-acetamida y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla pálida (85 mg, 44%). LCMS (m/e) 536 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,86 (s, 1H), 5,47-5,35 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,96-2,86 (m, 4H), 2,90 (d, 3H, J = 5,0 Hz), 2,81 (s, 3H), 2,78-2,66 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 4H).

55 Ejemplo 1375. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

60 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color amarillo (67 mg, 32%). m.p. = 180-190 °C; LCMS (m/e) 455 (M+H); 1H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,35-9,22 (m, 3H), 8,56-

65

8,47 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,3 Hz) 7,09 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,72 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 2,56 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,12-1,97 (m, 4H).

5 Ejemplo 1376. 5-cloro-N(4)-(2-cloro-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

1376a) En un matraz de fondo redondo se añadió o-cloroanilina (6,46 g, 39,2 mmol) y N-metilpirrolidona (37,8 mL, 392 mmol). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,19 mL, 47,0 mmol) seguido de 2,4,5-tricloro-pirimidina (5,39 mL, 47,0 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM (150 mL) y se lavó con agua (150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una gradiente de 0-12% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener (2-cloro-fenil)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina como un sólido de color amarillo (9,0 g, 84%). LCMS (m/e) 274 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,54 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H).

20 1376b) 5-cloro-N(4)-(2-cloro-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2-cloro-fenil)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla pálida (109 mg, 52%). m.p. = 85-92 °C; LCMS (m/e) 458 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,47 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 6H).

25 Ejemplo 1377. 5-cloro-N(4)-ciclohexil-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

30 1377a) En un matraz de fondo redondo se añadió ciclohexanamina (1,00 g, 8,7 mmol) y 1,4-dioxano (30 mL, 380 mmol). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,83 mL, 10,5 mmol) seguido de 2,4,5-tricloro-pirimidina (1,20 mL, 10,5 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante toda la noche y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una gradiente de 0-20% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener (2,5-cloro-pirimidina-4-il)-amina como un sólido de color blanco (1,87 g, 87%). m.p. = 93-94 °C; LCMS (m/e) 246 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,55-1,39 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 3H).

40 1377b) 5-cloro-N(4)-ciclohexil-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y ciclohexil-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla pálida (65 mg, 37%). LCMS (m/e) 430 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,97 (bs, 1H), 5,12 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00-2,87 (m, 4H), 2,81-2,65 (m, 6H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,47-1,20 (m, 4H).

45 Ejemplo 1378. trans-N-(4-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

50 1378a) trans-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se preparó a partir de trans-ciclohexano-1,4-diamina análogamente al ejemplo 304a. El producto se aisló como un sólido de color blanco (1,12 g, 28%). m.p. = 193-194 °C; LCMS (m/e) 339 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,04 (s, 1H), 5,27 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,19 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,25-2,13 (m, 4H), 1,55-1,35 (m, 3H).

55 1378b) trans-4-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y trans-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color blanco (96 mg, 53%). m.p. = 189-192 °C; LCMS (m/e) 523 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,80 (s, 1H), 5,03 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,29 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,57 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,45-3,32 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 4H), 2,83-2,69 (m, 6H), 2,28-2,16 (m, 4H), 1,53-1,32 (m, 4H).

60 Ejemplo 1379. rel-N-((1R,3R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

65 1379a) rel-N-[(1R,3R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se preparó a partir de ciclohexano-1,3-diamina análogamente al ejemplo 304a. El producto se aisló como un sólido de color blanco (1,20 g, 13%). m.p. = 190-194 °C; LCMS (m/e) 339 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 5,36 (d, 1H,

- intercambiable, J = 7,0 Hz), 4,44 (d, 1H, intercambiable, J = 5,2 Hz), 4,40-4,27 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 5H), 1,57-1,43 (m, 1H). En esta reacción también se obtuvo rel-N-[(1S,3R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida como un sólido de color blanco (2,92 g, 31%). m.p. = 165-168 °C; LCMS (m/e) 339 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 5,34 (d, 1H, intercambiable, J= 7,6 Hz), 4,32 (d, 1H, intercambiable, J = 7,6 Hz), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,32-1,15 (m, 3H).
- 1379b) rel-N-((1R,3R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y rel-N-[(1R,3R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (113 mg, 63%). LCMS (m/e) 523 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85 (s, 1H), 5,11 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,98-2,87 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,81-2,68 (m, 6H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 1H).
- Ejemplo 1380. rel-N-((1S,3R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida
- rel-N-((1S,3R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y rel-N-[(1S,3R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (76 mg, 42%). LCMS (m/e) 523 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,82 (s, 1H), 5,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,18 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,81-2,67 (m, 6H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,31-1,11 (m, 3H).
- Ejemplo 1381. cis-N-[4-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 1381a) cis-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se preparó a partir de cis-ciclohexano-1,4-diamina análogamente al ejemplo 304a. El producto se aisló como un sólido de color blanco (1,79 g, 45%). m.p. = 205-210 °C; LCMS (m/e) 339 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 5,45 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,44 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,00-1,87 (m, 4H), 1,85-1,66 (m, 4H).
- 1381b) cis-4-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y cis-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (99 mg, 55%). LCMS (m/e) 523 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,78 (s, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,80-2,69 (m, 6H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 4H).
- Ejemplo 1382. rel-N-((1R,3R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida
- 1382a) rel-N-[(1R,3R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (400 mg, 1,18 mmol) se disolvió en acetona (15,0 mL, 204 mmol) y se añadió carbonato de cesio (576 mg, 1,77 mmol). Después de 15 minutos, se añadió bromoacetonitrilo (130 uL, 1,86 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis LCMS mostró que la reacción se había completado solo al 50%. Se añadió una segunda alícuota de bromoacetonitrilo (90,4 uL, 1,30 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante toda la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM (30 mL) y se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una gradiente de 0-100% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener rel-N-cianometil-N-[(1R,3R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida como una espuma blanca (261 mg, 58%). LCMS (m/e) 378 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 5,32 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,34-4,07 (m, 3H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 3H), 1,30-1,15 (m, 1H).
- 1382b) rel-N-((1R,3R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y rel-N-cianometil-N-[(1R,3R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (113 mg, 58%). LCMS (m/e) 562 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,81 (s, 1H), 5,10 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,30-4,05 (m, 3H), 3,99-3,84 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,8 Hz),

3,52-3,47 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,02-2,85 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,81-2,66 (m, 6H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 1H).

5 Ejemplo 1383. N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida

1383a) N-cianometil-N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se preparó a partir de N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 1382a. El producto se aisló como una espuma blanca (445 mg, 100%). LCMS (m/e) 378 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 5,67 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,40-4,02 (m, 3H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,94-1,71 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 1H).

1383b) N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y N-cianometil-N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla pálida (63 mg, 32%). LCMS (m/e) 562 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,12-3,63 (m, 4H), 3,56 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,01-2,91 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,84-2,68 (m, 6H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,02-184 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 3H).

20 Ejemplo 1384. cis-N-(4-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida

1384a) cis-N-cianometil-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se preparó a partir de N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 1382a. El producto se aisló como una espuma blanca (68 mg, 15%). LCMS (m/e) 378 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,09 (s, 1H), 5,54 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 4H).

1384b) cis-N-(4-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y cis-N-cianometil-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla pálida (52 mg, 54%). LCMS (m/e) 562 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,95 (s, 1H), 5,25 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,95-2,86 (m, 4H), 2,80-2,67 (m, 6H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,97-1,73 (m, 6H).

Ejemplo 1385. trans-N-(4-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida

1385a) trans-N-cianometil-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se preparó a partir de trans-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 1382a. El producto se aisló como un sólido de color blanco (108 mg, 24%). m.p. = 220-222 °C; LCMS (m/e) 378 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 5,27 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,23 (s, 2H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,54-1,38 (m, 2H).

1385b) trans-N-(4-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y trans-N-cianometil-N-[4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color blanco (60 mg, 40%). m.p. = 159-162 °C; LCMS (m/e) 562 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,81 (s, 1H), 5,03 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,24 (s, 2H), 4,0-3,81 (m, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,82-2,67 (m, 6H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,54-1,38 (m, 2H).

55 Ejemplo 1386. rel-N-((1S,3R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida

1386a) rel-N-cianometil-N-[(1S,2R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida se preparó a partir de rel-N-[(1S,2R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 1382a. El producto se aisló como una espuma blanca (171 mg, 38%). LCMS (m/e) 378 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 5,38 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,34-4,09 (m, 3H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 3H), 1,31-1,17 (m, 1H).

1386b) rel-N-((1S,3R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y rel-N-cianometil-N-[(1S,3R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-

- metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma tostada (28 mg, 13%). LCMS (m/e) 562 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,88 (s, 1H), 5,11 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,30-4,05 (m, 3H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,82-2,65 (m, 6H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 3H), 1,34-1,16 (m, 1H).
- 5
- Ejemplo 1387. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-prop-2-inil-benzamida
- 10 1387a) Anhídrido isatoico (4,00 g, 24,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL, 1,230 mol) a 0 °C. Se añadió prop-2-inilamina (2,52 mL, 36,8 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una gradiente de 0-50% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 2-amino-N-prop-2-inil-benzamida como un sólido de color blanco (4,27 g, 100%). m.p. = 75 °C; LCMS (m/e) 120 (M-NHCH₂CCH); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 7,3 y 8,2 Hz), 6,73-6,64 (m, 2H), 6,19 (bs, 1H), 5,56 (bs, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 2,29 (t, 1H, J = 1,5 Hz).
- 15
- 1387a) 2-amino-N-prop-2-inil-benzamida (4,20 g, 24,1 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 mL, 1,290 mol) se añadió carbonato de potasio (5,00 g, 36,2 mmol). Se añadió 2,4,5-tricloro-pirimidina (3,32 uL, 28,9 mmol) y la reacción se agitó durante 48 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM (300 mL) y se lavó con agua (300 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una gradiente de 0-50% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-prop-2-inil-benzamida como un sólido de color amarillo pálido (298 mg, 4%). m.p. = 188-191 °C; LCMS (m/e) 321 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,53 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,39 (bs, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 2,34 (t, 1H, J = 2,5 Hz).
- 20
- 1387c) 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color blanco (59 mg, 34%). m.p. = 165-167 °C; LCMS (m/e) 505 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,91 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,32 (bs, 1H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,80-2,69 (m, 6H), 2,35-2,31 (m, 1H).
- 25
- 30
- Ejemplo 1388. 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-prop-2-inil-benzamida
- 35
- 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color blanco (79 mg, 48%). m.p. = 193-194 °C; LCMS (m/e) 475 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,97 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,14 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,34 (bs, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 3H), 2,22-2,12 (m, 2H).
- 40
- Ejemplo 1389. [5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-prop-N-inil-benzamida
- 45
- 1389a) 2-amino-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de anhídrido isatoico y 2-propin-1-amina, N-metil- análogamente al ejemplo 1387a. El producto se aisló como un sólido amorfo de color amarillo (4,62 g, 100%). LCMS (m/e) 189 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 6,77-6,70 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,23 (bs, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H).
- 50
- 1389b) 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 2-amino-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida y 2,4,5-tricloro-pirimidina análogamente al ejemplo 1387b. El producto se aisló como una espuma amarilla (958 mg, 12%). LCMS (m/e) 335 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,45 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,63-7,30 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 4,53-4,01 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,46-2,24 (m, 1H).
- 55
- 1389c) 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (40 mg, 22%). LCMS (m/e) 519 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,94 (bs, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,60-7,37 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,90 (s, 1H), 4,50-4,00 (m, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,17 (bs, 3H), 2,95-2,84 (m, 4H), 2,79-2,68 (m, 6H), 2,40-2,28 (m, 1H).
- 60
- 65
- Ejemplo 1390. [5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida

- 5 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una capa fina de color amarillo (19 mg, 15%). LCMS (m/e) 489 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,99 (bs, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,11 (s, 1H), 7,61-7,32 (m, 4H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,97 (s, 1H), 4,51-3,99 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,18 (bs, 3H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H).
- 10 Ejemplo 1391. Cloro-N(2)-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina
- 15 1391a) Una mezcla de 1,3-difluoro-propano-2-ol (0,697 mL, 9,00 mmol) y piridina (0,910 mL, 11,2 mmol) en acetonitrilo (42,3 mL, 810 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,59 mL, 9,45 mmol). La mezcla de agitó durante 30 minutos y luego se añadió carbonato de potasio (1,24 g, 9,00 mmol) y 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1,00 g, 4,50 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (75 mL) y se lavó con agua (75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-100% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como un sólido amorfo de color amarillo (679 mg, 50%). m.p. LCMS (m/e) 301 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,67 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,63-4,54 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,29-3,11 (m, 1H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 6H).
- 20 1391b) 3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (670 mg, 2,23 mmol) se disolvió en metanol (40,0 mL, 987 mmol) y se añadió un 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (5:45:50, paladio:carbón negro:agua, 240 mg). La reacción se hidrogenizó a 0,24 MPa (35 psi) durante 1 hora. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida para obtener 3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina como un aceite verde (603 mg, 100%). LCMS (m/e) 271 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,58 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4,64-4,54 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (bs, 2H), 3,27-3,09 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 8H).
- 25 1391c) 5-cloro-N(2)-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina se preparó a partir de 3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-yl)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (60 mg, 30%). LCMS (m/e) 589 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,29 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,52 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,75-4,67 (m, 2H), 4,63-4,56 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,2-3,10 (m, 5H), 2,93-2,79 (m, 8H).
- 30 35 Ejemplo 1392. ((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 40 N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (140 mg, 66%). LCMS (m/e) 573 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,34 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,24 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,77-4,64 (m, 2H), 4,64-4,52 (m, 2H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,31-3,10 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 2,31-2,16 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 4H).
- 45 50 Ejemplo 1393. {5-cloro-2-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida
- 55 2-{5-cloro-2-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se preparó a partir de 3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (60 mg, 60%). LCMS (m/e) 581 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,75-4,67 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,91-2,81 (m, 6H), 2,76 (s, 6H), 2,75-2,70 (m, 2H).
- 60 65 Ejemplo 1394. Cloro-N(2)-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- 5-cloro-N(2)-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina se preparó a partir de 3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-

1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (95 mg, 44%). LCMS (m/e) 580 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,52 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,76-4,66 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,33-3,10 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 6H), 2,79-2,69 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Ejemplo 1395. {5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-éster etílico de ácido benzoico

1395a) 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-éster etílico de ácido benzoico se preparó a partir de 2-amino-éster etílico de ácido benzoico y 2,4,5-tricloro-pirimidina análogamente al ejemplo 308b. El producto se aisló como un sólido de color blanco (2,28 g, 27%). m.p. = 156-157 °C; LCMS (m/e) 312 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,68 (bs, 1H), 8,91 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 4,45 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 1,46 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

1395b) 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (1,00 g, 4,54 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-éster etílico de ácido benzoico (1,29 g, 4,13 mmol) se disolvieron en etanol (40,00 mL, 685 mmol) y se añadió 10-ácido canforsulfónico (1,15 g, 4,95 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 300 vatios, 120 °C durante 40 minutos y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice cubierto de amina usando una gradiente de 0-40% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 2-(2-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-prop-2-inil-benzamida como un sólido de color amarillo pálido (1,22g, 60%). m.p. = 78-80 °C; LCMS (m/e) 496 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,16 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,56-7,45 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,45 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,0-2,88 (m, 4H), 2,80-2,67 (m, 6H), 1,45 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 1396. {5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-isobutil-benzamida

2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-éster etílico de ácido benzoico (36 mg, 0,072 mmol) y 1-propanamina, 2-metil- (0,40 mL, 4,2 mmol) se colocaron en un recipiente para microondas. La mezcla se calentó en el microondas a 300 vatios, 200°C durante 60 minutos y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en metanol y se purificó mediante HPLC preparativa usando una gradiente de 20-45% de AcN/agua con un contenido de 0,1% de TFA como disolvente de elución para obtener 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-isobutil-benzamida como un sólido de color naranja (11 mg, 29%). m.p. = 178-181 °C; LCMS (m/e) 523 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,96 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,21 (bs, 1H), 3,57 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 4H), 2,83-2,69 (m, 6H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,01 (d, 6H, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 1397. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida

2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida se preparó a partir de 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-éster etílico de ácido benzoico y N,N-dimetil-1,2-etanodiamina análogamente al ejemplo 1396. El producto se aisló como una espuma amarilla (32 mg, 59%). LCMS (m/e) 538 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,22 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,16 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,04-2,92 (m, 4H), 2,89-2,78 (m, 6H), 2,64 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,36 (s, 6H).

Ejemplo 1398. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-benzamida

2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-benzamida se preparó a partir de 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-éster etílico de ácido benzoico y 2-metoxietilamina análogamente al ejemplo 1396. El producto se aisló como una espuma amarilla (19 mg, 33%). LCMS (m/e) 525 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,07 (s, 1H), 6,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,15-7,0 (m, 3H), 6,70-6,61 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 2,99-2,88 (m, 4H), 2,84-2,73 (m, 6H).

Ejemplo 1399. 2-{5-cloro-2-[3-(3-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(3-metoxi-propil)-benzamida

- 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(3-metoxi-propil)-benzamida se preparó a partir de 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-éster etílico de ácido benzoico y 3-metoxi-propilamina análogamente al ejemplo 1396.
- 5 El producto se aisló como un sólido de color blanco (21 mg, 36%). m.p. = 154-156 °C; LCMS (m/e) 539 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,25 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47-7,40(m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 4H), 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,41 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,82-2,69 (m, 6H), 1,97-1,88 (m, 2H).
- 10 Ejemplo 1400. 2-{5-cloro-2-[3-(4-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(4-dimetilamino-butil)-benzamida
- 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(4-dimetilamino-butil)-benzamida se preparó a partir de 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-éster etílico de ácido benzoico y N(1),N(1)-dimetil-butano-1,4-diamina análogamente al ejemplo 1396. El producto se aisló como un sólido de color naranja (31 mg, 51%). m.p. = 132-134 °C; LCMS (m/e) 566 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,35 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,51 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 3H), 3,56 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,82-2,67 (m, 6H), 2,35 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,21 (s, 6H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H).
- 15
- 20 Ejemplo 1401. 2-{5-cloro-2-[3-(3-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-(3-dimetilaminopropil)-benzamida
- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-éster etílico de ácido benzoico y N(1),N(1)-dimetil-propano-1,3-diamina análogamente al ejemplo 1396. El producto se aisló como una espuma amarilla (27 mg, 45%). LCMS (m/e) 552 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,62 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,64-3,53 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,82-2,70 (m, 6H), 2,55 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,33 (s, 6H), 1,84-1,75 (m, 2H).
- 30
- Ejemplo 1402. 2-{5-cloro-2-[3-(4-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etil]-benzamida
- 35 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etil]-benzamida se preparó a partir de 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-éster etílico de ácido benzoico y 2-(4-metil-piperazina-1-il)-etilamina análogamente al ejemplo 1396. El producto se aisló como una espuma amarilla (16 mg, 25%). LCMS (m/e) 593 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,18 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,36(s, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,82-2,70 (m, 6H), 2,64 (t, 2H, J= 5,7 Hz), 2,63-2,37 (m, 8H), 2,32 (s, 3H).
- 40
- 45 Ejemplo 1403. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida
- 1403a) 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (3,00 g, 16,6 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL, 1,23 mol) y se añadió prop-2-inilamina (1,70 mL, 24,8 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida en gel de sílice. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice (carga seca) usando un gradiente de 0-60% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 2-amino-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como un sólido de color blanco (2,52 g, 79%). m.p. = 89-91 °C; LCMS (m/e) 138 (M-NHCH₂CCH); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,14 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,28-6,14 (m, 1H), 5,67 (bs, 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 1H).
- 50
- 55 1403b) 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 2-amino-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida y 2,4,5-tricloro-pirimidina análogamente al ejemplo 308b. El producto se aisló como un sólido de color naranja (1,22 g, 28%). m.p. = 209-213 °C; LCMS (m/e) 339 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz); 9,07 (bs, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 6,40-6,32 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 1H).
- 60 1403c) 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (126 mg, 60%). LCMS (m/e) 523 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,33 (bs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,82 (s, 1H), 6,31-6,24 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,55 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 4H), 2,23-2,20 (m, 1H).
- 65

Ejemplo 1404. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color amarillo (36 mg, 19%). m.p. = 236-241 °C; LCMS (m/e) 479 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,47-7,31 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,54-6,47 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,34 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,26-2,15 (m, 3H).

Ejemplo 1405. 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color amarillo (93 mg, 43%). m.p. = 237-241 °C; LCMS (m/e) 535 (M+H); ¹H-NMR (EDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,34-6,27 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 2,34-2,21 (m, 3H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,20 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

Ejemplo 1406. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma naranja (103 mg, 50%). LCMS (m/e) 507 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,59-6,50 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 2,38 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 1407. 2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida se preparó a partir de 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (50 mg, 20%). LCMS (m/e) 495 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,51-6,42 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 1408. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-éster metílico de ácido benzoico

2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-éster etílico de ácido benzoico (1,168 g, 2,355 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (117 mL, 1440 mmol). Se añadió hidróxido de litio (67,7 mg, 2,82 mmol) disuelto en agua (23,4 mL, 1,30 mol) y la reacción se agitó durante 48 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se azeotropó dos veces con tolueno. La reacción se secó aún más bajo alto vacío para obtener 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ácido benzoico. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ácido benzoico (1,55 g, 3,31 mmol) se colocó en tolueno (40,0 mL, 376 mmol) y metanol (10,0 mL, 247 mmol). Se añadió 2,00 M de trimetilsilildiazometano en hexano (4,50 mL) y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se desactivó con ácido acético y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice cubierto de amina usando una gradiente de 0-60% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 2-(2-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-prop-2-inil-benzamida como un sólido de color amarillo pálido (344 mg, 21 %). m.p. = 152-156 °C; LCMS (m/e) 482 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,13 (s, 1H), 8,86 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,98-2,89 (m, 4H), 2,80-2,71 (m, 6H).

Ejemplo 1409. 3-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

3-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se preparó a partir de 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como un sólido de color tostado (124 mg, 60%). m.p. = 199-201 °C; LCMS (m/e) 459 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,59 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,51-8,42 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 9,34 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,17 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,11 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,78 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,13 (t, 3H, J = 7,0 Hz).
Ejemplo 1410. {2-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico

2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico (102 mg, 0,433 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (150 mg, 0,476 mmol) se colocaron en alcohol isopropílico (3,00 mL, 39,2 mmol) y se añadió 10-ácido canforsulfónico (10,0 mg, 0,0433 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 300 vatios, 120°C durante 20 minutos y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una gradiente de 0-100% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 2-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico como una espuma amarilla (115 mg, 52%). LCMS (m/e) 515 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,37 (bs, 1H), 8,56-8,47 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,52-7,36 (m, 4H), 7,28-7,17 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,20-3,81 (m, 4H), 3,70-2,42 (m, 1H), 2,73 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,36-0,98 (m, 3H).

Ejemplo 1411. {2-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico

{2-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como un sólido de color tostado (138 mg, 61%). m.p. = 222-224 °C; LCMS (m/e) 503 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,62 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,52-8,38 (m, 1H), 8,30-8,20 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,70-7,59 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,20-3,91 (m, 4H), 3,79-3,55 (m, 2H), 2,77 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,33-0,90 (m, 3H).

Ejemplo 1412. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida

2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-dimetilamino-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como un sólido de color amarillo (155 mg, 81%). m.p. = 253-255 °C; LCMS (m/e) 480 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,80-9,66 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,87-8,77 (m, 1H), 8,53-8,40 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29-7,09 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,03-6,81 (m, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,81 (d, 3H, J = 3,8 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 2H).

Ejemplo 1413. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida

2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-dimetilamino-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma amarilla (139 mg, 66%). LCMS (m/e) 524 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,21-6,12 (m, 1H), 3,55 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,02 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 3,00 (s, 6H), 2,96-2,85 (m, 4H), 2,80-2,68 (m, 6H).

Ejemplo 1414 5-bromo-2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

1414a) 2-amino-3-fluoro-N-metil-benzamida (10,0 g, 59,5 mmol) se disolvió en ácido acético (100 mL, 176 mmol) y se añadió bromo (3,22 mL, 62,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con éter etílico. El sólido blanco se secó durante toda la noche bajo alto vacío a 50 °C para obtener 2-amino-5-bromo-3-fluoro-N-metil-benzamida; hidrobromida como un sólido de color blanco (16,8 g, 86%). LCMS (m/e) 216 (M-NHCH₃); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 8,49-8,38 (m, 1H), 7,83-7,46 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 10,89 Hz), 2,72 (d, 3H, J = 4,2 Hz); ¹⁹F-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 131,

1414b) 2-amino-3-fluoro-N-metil-benzamida; hidrobromida (2,00 g, 6,10 mmol) se colocó en N-metilpirrolidona (20,0 mL, 207 mmol) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,19 mL, 18,3 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y luego se añadió 2,4,5-tricloro-pirimidina (3,50 mL, 30,5 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (100 mL) y se lavó dos veces con agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando una gradiente de 0-40% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 5-bromo-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como un sólido de color tostado (1,19 g, 50%). m.p. = 246-249 °C; LCMS (m/e) 393 (M+H); 1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 8,68-8,57 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,66 (s, 1H), 2,69 (d, 3H, J = 3,9 Hz); 19F-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ -113.

1414c) 5-bromo-2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 5-bromo-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como un sólido de color gris (61 mg, 38%). m.p. = 274-278 °C; LCMS (m/e) 533 (M+H); 1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9,46 (bs, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,66-8,57 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,08 (bs, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 2,71 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,58 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,18-2,00 (m, 4H); 19F-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ -111.

Ejemplo 1415. 5-bromo-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

5-bromo-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 5-bromo-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma de color blanquecino (22 mg, 12%). LCMS (m/e) 577 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,28-6,18 (m, 1H), 3,57 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,38 (s, 3H), 2,90 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,83-2,65 (m, 8H); 19F-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ -109.

Ejemplo 1416. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-pirrolidina-1-il-etil)-benzamida

2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-pirrolidina-1-il-etil)-benzamida se preparó a partir de 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-éster etílico de ácido benzoico y 2-pirrolidina-1-il-etilamina análogamente al ejemplo 1396. El producto se aisló como un sólido de color tostado (25 mg, 54%). m.p. = 172-174 °C; LCMS (m/e) 564 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,19 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,81-2,69 (m, 8H), 2,65-2,53 (m, 4H), 1,88-1,78 (m, 4H).

Ejemplo 1417. {3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico

1417a) 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico (338 mg, 1,27 mmol) se colocó en metanol (10,0 mL, 0,247 mol) y se añadió un 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (67,5 mg). La reacción se hidrogenizó a 0,17 MPa (25 psi) durante 30 minutos y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador. El producto se concentró bajo presión reducida para obtener 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico como un sólido marrón claro (300 mg, 100%). m.p. = 140-143 °C; LCMS (m/e) 237 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,18-6,91 (m, 1H), 6,41-6,30 (m, 2H), 4,30-3,93 (m, 4H), 3,83-3,50 (m, 4H), 2,13-1,93 (m, 2H), 1,40-1,10 (m, 3H).

1417b) 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma amarilla (135 mg, 66%). LCMS (m/e) 515 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,95-8,72 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44-7,17 (m, 4H), 7,15-6,84 (m, 3H), 6,30-6,10 (m, 1H), 4,32-3,95 (m, 4H), 3,87-3,60 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,41-1,11 (m, 3H); 19F-NMR (EDCl₃, 400 MHz) δ -111.

Ejemplo 1418. {3-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (155 mg, 77%). LCMS (m/e) 503 (M+H); 1H-NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 11,32 (bs, 1H), 8,38 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45-7,27 (m, 2H), 7,21-7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,81-5,69 (m, 1H), 4,33-4,05 (m, 4H), 3,90-3,65 (m, 2H), 3,03 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,42-1,14 (m, 3H).

5 Ejemplo 1419. {3-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico

10 3-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma amarilla (102mg, 52%). LCMS (m/e) 497 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,14-11,00 (m, 1H), 8,70-8,36 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57-6,96 (m, 7H), 6,48-6,38 (m, 1H), 4,33-4,03 (m, 4H), 3,88-3,60 (m, 2H), 3,03 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,42-1,12 (m, 3H).

15 Ejemplo 1420. 4-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-ciano-5-fluoro-bifenil-3-metilamida de ácido carboxílico

20 5-bromo-2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (55,0 mg, 0,103 mmol) se disolvió en tolueno (4,00 mL, 37,6 mmol) y etanol (4,00 mL, 68,5 mmol). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (11,9 mg, 0,0103 mol) seguido de 1,00 M de carbonato de sodio en agua (412 uL) y 4-ácido cianofenilborónico (21,2 mg, 0,144 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante toda la noche y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (10 mL) y se lavó con 1 M de Na₂CO₃ (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante HPLC preparativa usando una gradiente de 20-45% de AcN/agua con un contenido de 0,1% de TFA como disolvente de elución para obtener 4-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-ciano-5-fluoro-bifenil-3-metilamida de ácido carboxílico como una espuma blanca (25 mg, 44%). LCMS (m/e) 556 (M+H); 1H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,54 (s, 1H), 9,40-9,30 (m, 2H), 8,80-8,71 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-7,98 (m, 4H), 7,95 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,77 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 2,60-2,43 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 4H); 19F-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ -75.

30 Ejemplo 1421. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-benzamida

35 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-benzamida se preparó a partir de 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-éster etílico de ácido benzoico y ciclopropilmetilamina análogamente al ejemplo 1396. El producto se aisló como un sólido de color tostado (30 mg, 47%). m.p. = 173-175 °C; LCMS (m/e) 521 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,02 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,16-7,04 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,40-6,30 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,98-2,83 (m, 4H), 2,82-2,67 (m, 6H), 1,14-1,01 (m, 1H), 0,64-0,55 (m, 2H), 0,35-0,27 (m, 2H).

45 Ejemplo 1422. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida

50 1422a) 2-amino-5-bromo-3-fluoro-N-metil-benzamida; hidrobromida (1,76 g, 5,38 mmol) se colocó en tolueno (70,5 mL, 662 mmol) y etanol (70,7 mL, 1210 mmol). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (622 mg, 0,538 mmol) seguido de 1,00 M de carbonato de sodio en agua (32,3 uL) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazol (1,567 g, 7,531 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (200 mL) y se lavó con 1,00 M de Na₂CO₃ (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en alúmina básica usando una gradiente de 0-100% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener una mezcla con un contenido de 2-amino-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-benzamida. Esta mezcla se disolvió en N-metilpirrolidona (15,0 mL, 156 mmol) y se añadió N,N-diisopropilmetilamina (1,12 mL, 6,46 mmol) seguido de 2,4,5-tricloro-pirimidina (1,85 mL, 16,1 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (75 mL) y se lavó con agua (4 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en gel de sílice cubierto de amina usando una gradiente de 0-100 % de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 2-bromo-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como un sólido de color tostado (967 mg, 45%). m.p. = 220-221 °C; LCMS (m/e) 395 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 6,83-6,70 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,00 (d, 3H, J = 3,6 Hz).

65 1422b) 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida se preparó a partir de 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como un sólido de color gris (142 mg, 77%). m.p. = 281-283 °C; LCMS (m/e) 535 (M+H); 1H-NMR

(d6-DMSO, 400 MHz) δ 9,52 (bs, 1H), 9,47-9,38 (m, 2H), 8,60-8,54 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,09 (bs, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,90 (s, 3H), 2,74 (d, 3H, J = 4,0 Hz), 2,58-2,47 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 4H).

5 Ejemplo 1423. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida

10 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida se preparó a partir de 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida análogamente al ejemplo 308c. El producto se aisló como una espuma blanca (81 mg, 40%). LCMS (m/e) 579; 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,22-6,13 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,50 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,37 (s, 3H), 2,92 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 4H), 2,63-2,54 (m, 2H); 19F-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8-113.

Ejemplo 1424. 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida

20 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida se preparó a partir de 1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como un sólido de color amarillo pálido (140 mg, 72%). m.p. = 172-177 °C; LCMS (m/e) 565 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,85 (bs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 7,03-6,87 (m, 3H), 6,60-6,50 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,63-3,47 (m, 1H), 3,00 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,55-2,37 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,72-1,57 (m, 1H); 19F-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ - 111.

30 Ejemplo 1425. 2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida

35 2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida se preparó a partir de 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como un sólido de color blanco (58 mg, 30%). m.p. = 253-255 °C; LCMS (m/e) 551 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,20 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,95-3,85 (m, 5H), 3,12-2,96 (m, 4H), 2,75 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,05 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

40 Ejemplo 1426. {3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico

45 1426a) 3-dimetilamino-propano-1-ol (346 μ L, 2,92 mmol) se disolvió en N-metilpirrolidona (25,0 mL, 259 mmol) se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión) en aceite mineral (93,5 mg). La reacción se agitó durante 5 minutos y luego se añadió 3-(3-cloropropil)-6-nitro-3H-benzoxazol-2-ona (500 mg, 1,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se dispersó en éter etílico (100 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía en alúmina básica usando un gradiente de 0-50% de EtOAc/hex como disolvente de elución para obtener 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico como un aceite amarillo (437 mg, 69%). LCMS (m/e) 324 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89-7,80 (m, 2H), 7,53-7,36 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 4H), 3,89-3,77 (m, 2H), 2,39-2,08 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 1,88-1,73 (m, 2H).

55 1426b) 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico se preparó a partir de 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico análogamente al ejemplo 1417a. El producto se aisló como una espuma marrón (558 mg, 100%). LCMS (m/e) 294 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,48-6,35 (m, 2H), 4,20-3,95 (m, 4H), 2,93-2,80 (m, 4H), 2,68 (s, 6H), 2,17-1,90 (m, 4H).

60 1426c) 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma amarilla (35 mg, 21%). LCMS (m/e) 572 (M+H); 1H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9,48-9,34 (m, 2H), 8,62-8,51 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,54-7,37 (m, 3H), 7,36-7,24 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,14-3,86 (m, 4H), 3,70-3,43 (m, 2H), 2,74 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 2,21-2,00 (m, 8H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H).

65

Ejemplo 1427. {3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico

5 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (85 mg, 49%). LCMS (m/e) 596 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,47-9,36 (m, 1H), 9,25-9,14 (m, 1H), 9,05-8,94 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58-7,40 (m, 3H), 7,33-7,22 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,14-3,80 (m, 6H), 3,65-3,39 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,21-1,99 (m, 8H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 2H).

Ejemplo 1428. {3-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico

15 {3-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (85 mg, 52%). LCMS (m/e) 560 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,65 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,57-8,45 (m, 1H), 8,32-8,21 (m, 2H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 5H), 7,75-3,50 (m, 2H), 2,78 (d, 3H, J= 4,0 Hz), 2,22-1,85 (m, 11H).

Ejemplo 1429. 3-[5-cloro-4-(2-prop-inilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico

25 {3-[5-cloro-4-(2-prop-inilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 3-dimetilamino-éster propílico y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma amarilla (116 mg, 68%). LCMS (m/e) 584 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,51 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,84-8,72 (m, 1H), 8,57-8,43 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89-7,77 (m, 1H), 7,62-7,48 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 7H), 3,77-3,48 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,23-2,00 (m, 7H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,83-1,49 (m, 2H).

35 Ejemplo 1430. {3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico

40 1430a) 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-(3-cloro-propil)-6-nitro-3H-benzoxazol-2-ona y metanol análogamente al ejemplo 1426a. El producto se aisló como un aceite amarillo (388 mg, 66%). LCMS (m/e) 253 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,91-7,81 (m, 2H), 7,56-7,37 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 2H). 1430b) 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1417a. El producto se aisló como un aceite marrón (340 mg, 100%). LCMS (m/e) 223 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,33-6,18 (m, 5H), 4,26-3,98 (m, 2H), 3,89-3,50 (m, 5H), 2,12-1,91 (m, 2H). 1430b) 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (128 mg, 64%). LCMS (m/e) 525 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,05-8,96 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,58-7,41 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 4,07-3,85 (m, 4H), 3,73-3,40 (m, 5H), 3,13-3,08 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 1431. 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico

55 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma blanca (71 mg, 37%). LCMS (m/e) 501 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,48-9,34 (m, 2H), 8,61-8,52 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55-7,37 (m, 3H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 2H), 3,73-3,44 (m, 5H), 2,74 (d, 3H, J= 4,4 Hz), 1,96-1,82 (m, 2H).

65 Ejemplo 1432. 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico

- 5 1432a) 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-(3-cloro-propil)-6-nitro-3H-benzoxazol-2-ona y alcohol isopropílico análogamente al ejemplo 1426a. El producto se aisló como un aceite amarillo (413 mg, 63%). LCMS (m/e) 281 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89-7,81 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 1H), 5,10-4,96 (m, 1H), 4,24 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,27 (d, 6H, J = 5,7 Hz).
- 10 1432b) 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1417a. El producto se aisló como un aceite marrón (366 mg, 100%). LCMS (m/e) 251 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,85-7,97 (m, 2H), 7,47-6,83 (m, 3H), 5,05-4,85 (m, 1H), 4,23-4,00 (m, 2H), 3,85-3,58 (m, 2H), 2,15-1,96 (m, 2H), 1,40-1,04 (m, 6H).
- 15 1432c) 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma amarilla (76 mg, 42%). LCMS (m/e) 529 (M+H); 1H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,48-9,32 (m, 2H), 8,63-8,51 (m, 1 H), 8,20 (s, 1H), 7,55-7,36 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,87-4,71 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 2H), 3,67-3,40 (m, 2H), 2,74 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,33-1,00 (m, 6H).
- 20 Ejemplo 1433. 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico
- 25 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como un sólido de color amarillo pálido (99 mg, 53%). m.p. = 242-244 °C; LCMS (m/e) 553 (M+H); 1H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,47-9,35 (m, 1H), 9,25-9,15 (m, 1H), 9,04-8,95 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,57-7,40 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,98-6,87 (m, 1H), 4,87-4,71 (m, 1H), 4,06-3,82 (m, 4H), 3,68-3,41 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,33-0,98 (m, 6H).
- 30 Ejemplo 1434. 3-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-metilcarbamoil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico
- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster metílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como un sólido de color amarillo (128 mg, 58%). m.p. = 175-181 °C; LCMS (m/e) 581 (M+H); 1H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,39 (bs, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,64-8,54 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79-7,65 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19-7,08 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74-3,37 (m, 5H), 2,76 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 1,88-1,76 (m, 2H).
- 40 Ejemplo 1435. 3-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico
- 45 El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster isopropílico de ácido carboxílico y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (152 mg, 87%). LCMS (m/e) 517 (M+H); 1H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11,65 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,56-8,44 (m, 1H), 8,27 (s, 1 H), 8,25 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,52 (s, 1 H), 7,33-7,20 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 1H), 4,91-4,74 (m, 1H), 4,13-3,96 (m, 2H), 3,73-3,50 (m, 2H), 2,78 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,35-1,00 (m, 6H).
- 50 Ejemplo 1436. {3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 2-metoxi-éster etílico
- 55 1436a) 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 2-metoxi-éster etílico se preparó a partir de 3-(3-cloro-propil)-6-nitro-3H-benzoxazol-2-ona y metoxietanol análogamente al ejemplo 1426a. El producto se aisló como un aceite amarillo (175 mg, 25%). LCMS (m/e) 297 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89-7,83 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 1H), 4,43-4,20 (m, 4H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H).
- 60 1436b) 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 2-metoxi-éster etílico se preparó a partir de 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 2-metoxi-éster etílico análogamente al ejemplo 1417a. El producto se aisló como un aceite marrón (153 mg, 100%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,22-6,97 (m, 1H), 6,63-6,33 (m, 2H), 5,40-4,60 (m, 2H), 4,40-4,17 (m, 2H), 4,17-3,95 (m, 2H), 3,88-3,17 (m, 7H), 2,13-1,93 (m, 2H).
- 65

1436c) El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 2-metoxi-éster etílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (80 mg, 52%). LCMS (m/e) 545 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,95-8,73 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,41-7,15 (m, 4H), 7,14-6,87 (m, 3H), 6,30-6,13 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 2H), 4,13-3,97 (m, 2H), 3,82-3,61 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 3H), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 3H), 2,13-2,00 (m, 2H).

Ejemplo 1437. {3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 2-metoxi-éster etílico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 2-metoxi-éster etílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma blanca (70 mg, 44%). LCMS (m/e) 569 (M+H); ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,47-9,36 (m, 1H), 9,24-9,15 (m, 1H), 9,05-8,95 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,23-3,87 (m, 6H), 3,67-3,49 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,11 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 1,97-1,84 (m, 2H).

Ejemplo 1438. Éster de {3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il

1438a) Éster de 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il se preparó a partir de 3-(3-cloro-propil)-6-nitro-3H-benzoxazol-2-ona y 1-metil-piperidina-3-ol análogamente al ejemplo 1426a. El producto se aisló como un aceite amarillo (420 mg, 53%). LCMS (m/e) 336 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89-7,80 (m, 2H), 7,58-7,44 (m, 1H), 4,92-4,81 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,98-3,72 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,27-2,07 (m, 4H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,52-1,30 (m, 1H).

1438b) Éster de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il se preparó a partir de éster de 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il análogamente al ejemplo 1417a. El producto se aisló como un aceite naranja (378 mg, 100%). LCMS (m/e) 306 (M+H).

1438c) El compuesto del título se preparó a partir de éster de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (84 mg, 44%). LCMS (m/e) 584 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,98-8,75 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,40-7,17 (m, 4H), 7,16-6,97 (m, 2H), 6,95-6,84 (m, 1H), 6,40-6,22 (m, 1H), 4,91-4,70 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,82-3,58 (m, 2H), 2,98-2,77 (m, 4H), 2,64-2,48 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 4H), 2,11-1,75 (m, 5H), 1,65-1,40 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 1H); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ -111.

Ejemplo 1439. Éster de 3-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il

El compuesto del título se preparó a partir de éster de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (107 mg, 54%). LCMS (m/e) 608 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,68-8,42 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,46-7,18 (m, 4H), 7,15-6,94 (m, 2H), 6,93-6,78 (m, 1H), 6,56-6,43 (m, 1H), 4,92-4,70 (m, 1H), 4,20-3,97 (m, 4H), 3,85-3,55 (m, 2H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,64-2,48 (m, 1H), 2,37-2,12 (m, 5H), 2,11-1,73 (m, 5H), 1,65-1,40 (m, 1H), 1,30-1,12 (m, 1H); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ -113.

Ejemplo 1440. Éster de 3-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il

El compuesto del título se preparó a partir de éster de 3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-ácido carboxílico 1-metil-piperidina-3-il y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico análogamente al ejemplo 1410. El producto se aisló como una espuma naranja (112 mg, 60%). LCMS (m/e) 572 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,32 (bs, 1H), 8,47-8,30 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46-7,13 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 1H), 7,01-6,88 (m, 1H), 5,82-5,68 (m, 1H), 4,98-4,71 (m, 1H), 4,25-4,06 (m, 2H), 3,90-3,64 (m, 2H), 3,03 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,16-2,04 (m, 3H), 2,03-1,75 (m, 3H), 1,65-1,45 (m, 1H), 1,32-1,13 (m, 1H).

Ejemplo 1451: N-((1R-2R)-2-[5-cloro-2-(1-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

- 1451) En un matraz de fondo redondo, 2-fluoro-4-nitro-éster metílico de ácido benzoico (9,85 g, 0,0495 mol; preparado como se describe en el ejemplo 471a), N-(2-etilamino-etil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (10,9 g, 0,0594 mol, preparado como se describe en el ejemplo 414a) N,N-dimetilformamida (50,0 mL, 0,646 mol) y carbonato de potasio (16,4 g, 0,119 mol) se añadieron y se calentaron a 65 °C durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante columna ISCO con DCM y metanol como eluyente (de 0 a 10%). Las fracciones recogidas obtuvieron 2-(etil-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-amino)-4-nitro-éster metílico de ácido benzoico 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,00-8,10 (bs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,92 (m, 1H), 7,78-7,7,84 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,37-3,55 (m, 4H), 3,10 (q, 2H), 1,04 (t, 3H)
- 1451b). En un matraz de fondo redondo, se añadió [2-(etil-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-amino)-4-éster metílico de ácido benzoico (4,80 g, 13,2 mmol), metanol (60,0 mL, 1480 mmol) y metóxido de sodio (0,86 g, 16 mmol). La mezcla se calentó a 50 grados durante 18 horas. El TLC sugirió un 50% de conversión, se añadió metóxido de sodio (0,86 g, 16 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dispersó con agua y DCM. El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con DCM. El orgánico se eliminó al vacío para obtener 1-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona como un sólido de color amarillo (2,24 g, 71%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8,48 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,64 (s, 1 H), 3,18-3,32 (m, 6H), 1,15 (t, 3H)
- 1451c). En un matraz de fondo redondo, se añadió 1-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (2,40 g, 0,0102 mol), etanol (120 mL, 2,0 mol) y un 10% de paladio sobre carbón (10:90, paladio:carbón negro, 0,500 g). La reacción se evacuó y se cargó con hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana bajo una atmósfera de hidrógeno a través de un globo. El sólido se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna con DCM y metanol como eluyente (de 0 a 10% de metanol). Las fracciones recogidas obtuvieron 8-amino-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona como un sólido de color blanco (2,00 g, 95%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 7,34 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 5,83 (bs, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,19 (bs, 2H), 3,36-3,45 (m, 4H), 3,27-3,35 (m, 2H), 1,05 (t, 3H)
- 1451d). En un vial de microondas, se añadió 8-amino-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (75 mg, 0,00036 mol), N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (113 mg, 0,332 mmol), 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,2 mL) y 2-metoxietanol (2,3 mL). La reacción se calentó en microondas a 120 °C durante un hora. Se añadió MP-carbonato (carga de 3,16 mmol/g; 263 mg, 0,83 mmol) y metanol (10 mL) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se filtró y se lavó con metanol. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna con DCM y metanol como eluyente. Las fracciones recogidas obtuvieron N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(1-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como un sólido de color amarillo (35mg, 19%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9,19 (s,1H), 7,94 (s,1H), 7,51 (d, 1H), 7,12 (d,1H), 7,07 (d,1H), 6,97 (s,1H), 6,75 (d,1H), 5,99 (bs, 1H), 3,70-3,88 (m, 1H), 3,25-3,52 (m, 7H), 2,92 (s, 3H), 1,97-2,10 (m, 2H), 1,69 (bs, 2H), 1,15-1,48 (m, 4H), 1,08 (t, 3H) LCMS (ESI+) 508,26 (M+H). MP 216-220 °C.
- Ejemplo 1452: 2-[5-cloro-2-(1-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 1452a). Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1451, 8-amino-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona se convirtió en 2-[5-cloro-2-(1-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (50mg, 32%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,01 (s, 1), 8,60 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,04 (bs, 1 H), 6,73 (d, 1H), 6,32 (bs, 1H), 3,48-3,70 (m, 6H), 3,02 (d, 3H), 1,21 (t, 3H). LC/MS ESI- (M-H) 464,33. MP 168-171 °C.
- Ejemplo 1453: 8-[5-cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona 1453a). Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1451, 8-amino-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona se convirtió en 8-[5-cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (36 mg, 22%). Esto. 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 11,14 (s,1H), 9,38 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (t,1H) 7,36 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,17 (s,1H), 7,01 (s,1H), 6,94 (d,1H), 6,05 (s,1H), 3,77 (s, 3H), 3,37-3,52 (m, 6H), 1,09 (t, 3H). LC/MS (ESI+) 489,27 (M+H). MP 143-151 °C Ejemplo 1454: 2-[5-cloro-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida.
- 1454a). En un matraz de fondo redondo, se añadió 2-fluoro-4-nitro-éster metílico de ácido benzoico (7,80 g, 0,0392 mol), N-etil-1,2-etanodiamina (3,80 g, 0,0431 mol), carbonato de potasio (12 g, 0,086 mol) y N,N-dimetilformamida (50 mL, 0,6 mol) El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con hexano y acetato de etilo como eluyente (de 0 a 100% de EtOAc). Las fracciones recogidas obtuvieron 4-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona como un sólido de color blanquecino. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,00 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,50-3,80 (m, 6H), 1,25 (t, 3H)

- 1454b). En un matraz de fondo redondo, se añadió 4-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (3,80 g, 0,0162 mol), etanol (100 mL, 2 mol) y 10 % de Pd/C (10:90, paladio:carbón negro, 0,50 g). La mezcla se evacuó y se cargó con hidrógeno (3 veces). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno a través de un globo. El sólido se filtró y se lavó con etanol. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 8-amino-4-etil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona como un sólido de color blanco. 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 7,35 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,85 (s, 1 H), 5,78 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,26-3,50 (m, 6H), 1,08 (t, 3H)
- 1454c). En un vial de microondas, se añadió 8-amino-4-etil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (0,100 g, 0,000487 mol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (0,14 g, 0,00046 mol), 10-ácido canforsulfónico (0,22 g, 0,00092 mol) y alcohol isopropílico (1,3 mL, 0,017 mol) y se calentó en el microondas a 120 °C durante 40 minutos. El disolvente se eliminó al vacío. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto se aisló mediante HPLC preparativa de Gilson para obtener una sal de TFA (30 mg, 13%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,97 (bs, 1H), 9,52 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (bs, 1H), 7,28-7,50 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,28 (bs, 1H), 3,44-3,65 (m, 7H), 3,01 (d, 1H), 1,25 (t, 3H). LC/MS (ESI+) 484,21 (M+H).
- Ejemplo 1455: 8-[5-cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona.
- 1455a). En un matraz de fondo redondo, se añadió 2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (1,02 g, 4,59 mmol), N,N-dimetilformamida (5,0 mL, 64 mmol), 2,4,5-tricloro-pirimidina (1,00 g, 5,45 mmol) y carbonato de potasio (0,951 g, 6,88 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió agua (50 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener un sólido de color blanco roto (1,47 g, 87%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,49 (t, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,35 (bs, 4H).
- 1455b). Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1451, 8-amino-1-etil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona se convirtió en sal de TFA de 8-[5-cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (78 mg, 56%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ NMR 9,50 (bs, 1H), 9,40(s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,80 (bs, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,35-3,70 (m, 12H), 3,0-3,25 (m, 2H), 1,07 (t, 3H). LC/MS (ESI+) 558,37 (M+H). MP 223-225 °C.
- Ejemplo 1456: N-((1R-2R)-2-[5-cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida
- 1356b) En un matraz de fondo redondo se añadió 2,5-difluoro-4-nitro-ácido benzoico (5,00 g, 0,0246 mol) y metanol (20,0 mL, 0,494 mol). La reacción se calentó a 45 °C durante una hora. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió 1N de HCl al pH 4. El sólido se filtró y se lavó con agua para obtener 2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-ácido benzoico como un sólido de color blanquecino (2,84 g, 54%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 13,90 (bs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,94 (s, 3H).
- 1456b). En un matraz de fondo redondo se añadió 2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-ácido benzoico (2,84 g, 0,0132 mol), tolueno (25 mL, 0,23 mol), metanol (5 mL, 0,1 mol). Se añadió gota a gota 2,00 M de trimetilsilildiazometano en éter (7,92 mL) a 5 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se trituró con un 10% de Et₂O y hexano para obtener 2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-éster metílico de ácido benzoico como un sólido de color blanquecino (2,84, 93%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8,06 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
- 1456c). En un matraz de fondo redondo, se añadió 2-fluoro-4-nitro-éster metílico de ácido benzoico (5,10 g, 0,0222 mol), N,N-dietil-etano-1,2-diamina (2,84 g, 0,0245 mol), carbonato de potasio (6,77 g, 0,0490 mol) y N,N-dimetilformamida (50 mL, 0,6 mol) La mezcla se calentó a 50 grados durante 24 horas. El DMF se eliminó al vacío. El sólido se dispersó con 200 mL de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X 150ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna con hexano/EtOAc como eluyente (de 0 a 100%). Las fracciones recogidas obtuvieron 1,4-dietil-7-metoxi-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona como un sólido de color amarillo (0,23 g, 3,5%) 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,20(s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (q, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,13 (t, 3H).
- 1456b) En un matraz de fondo redondo, se añadió 1,4-dietil-7-metoxi-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (230 mg), 10% de Pd/C, (50,0 mg) y etanol (20 mL, 0,4 mol). La mezcla se evacuó y se cargó con hidrógeno (3 veces). La reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 4 horas. El sólido se filtró a través de Celite. El orgánico se eliminó al vacío para obtener 8-amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-

benzo[e][1,4]diazepina-5-ona como un sólido de color marrón (0,21 g, 100%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,08(s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (q, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,02 (q, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,10 (t, 3H).

- 5 1456e) En un matraz de fondo redondo, se añadió 8-amino-1,4-dietil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (0,30 g, 0,0011 mol), 1,4-dioxano (10,0 mL, 0,128 mol) y 2,00 M de complejo borano-dimetilsulfóxido en tolueno (4,56 mL) y se calentó a reflujo durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió 6 N de HCl (6 mL) y se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió un 50% de HCl al pH 12. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y NH₃ en metanol como eluyente (de 0 a 15% NH₃ en metanol). Las fracciones recogidas obtuvieron 1,4-dietil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina como un sólido de color blanquecino (0,10 mg, 30%), 1,4-dietil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina se convirtió en 1,4-dietil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina se convirtió en sal de TFA de N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como se describe en el ejemplo 787. El producto se purificó mediante HPLC de Gilson para obtener un sólido liofilizado (14 mg, 8%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) 8 9,52 (bs, 1H), 8,35 (bs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (bs, 1H), 7,35 (bs, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 4,15 -4,28 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,92-3,40 (m, 8H) 2,98 (s, 3H), 1,80-2,08 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,10-1,30 (m complejo, 10H). LC/MS (ESI+) 572,36.

Ejemplo 1457: {8-[4-((1R,2S,3R,4S)-3-carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-ácido acético 2-metoxi-éster etílico

- 25 1457a). En un matraz de fondo redondo, se añadió 1-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (259 mg, 0,00110 mol) y tetrahydrofurano (15,0 mL, 0,185 mol). Se añadió gota a gota 1,06 M de hexametildisilazida de litio en THF (1,35 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 20 minutos. Se añadió gota a gota 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (170 mg, 0,0014 mol;) en THF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se dispersó con 1N de HCl (2 ml) y EtOAc. El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El sólido se filtró y se separó para obtener un aceite. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna con DCM y metanol como eluyente. Las fracciones recogidas obtuvieron 2-(1-etil-8-nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetilacetamida como un sólido de color blanquecino (0,27 g, 76%) 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,30 (q, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

- 35 1457b). En un matraz de fondo redondo, se añadió 2-(1-etil-8-nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetilacetamida (0,27 g, 0,00084 mol), etanol (20,0 mL, 0,342 mol) y 10 % de Pd/C (10:90, paladio:carbón negro, 0,100 g) y la reacción se evacuó y se cargó con hidrógeno (3 veces). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno a través de un globo. El sólido se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 2-(8-amino-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetilacetamida como un sólido de color blanco (0,24 g, 98%). LC/MS (ESI+) 291,19 (M+H). 1457c). En un vial de microondas, se añadió 2-(8-amino-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetilacetamida (0,080 g, 0,28 mmol;), (2-exo,3-exo)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-amida de ácido carboxílico (0,083 g, 0,28 mmol;), 2-metoxietanol (2,0 mL, 25 mmol) y 4,00 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0.152 mL). La reacción se calentó en el microondas durante 40 minutos a 120 °C. Se añadió metanol (5 mL) y MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,410 g, 1,10 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas. El sólido se filtró. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y metanol como eluyente (de 0 a 10% de metanol). La fracciones recogidas obtuvieron {8-[4-((1R,2S,3R,4S)-3-carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-ácido acético 2-metoxi-éster etílico como un sólido de color amarillo (48 mg, 30%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,78-7,90 (m, 2H), 7,62 (bs, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,25 (t, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,30-3,58 (m, 9H), 2,46 (s, 1H), 2,31 (bs, 1H), 2,06 (d, 1H), 1,50-1,75 (m, 2H), 1,10-1,40 (m, 6H). LC/MS (ESI+) 586,34 (M+H).

- 55 Ejemplo 1458: 2-(8-amino-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetilacetamida {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-ácido acético 2-metoxi-éster etílico

- 60 1458a). Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1457, 2-(8-amino-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetilacetamida se convirtió en 2-(8-amino-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetilacetamida {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-ácido acético 2-metoxi-éster etílico (20 mg, 12%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,20-7,35 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 2,92 (d, 3H), 1,15 (t, 3H). LC/MS (ESI+) 600,29 (M+H). MP 85-97°C.

65

Ejemplo 1459: {8-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il}-ácido acético 2-metoxi-éster etílico.

1459a). Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1457, 2-(8-amina-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetil-acetamida se convirtió en {8-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il}-ácido acético 2-metoxi-éster etílico (22 mg, 14%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,07 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 6,29 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,53 (q, 2H), 3,32-3,45 (m, 5H), 3,14 (q, 2H), 3,01 (d, 3H), 1,16 (t, 3H). LC/MS (ESI+) 582,41 (M+H). MP 198-202°C.

Ejemplo 1460: (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico.

1460a). En un matraz de fondo redondo, se añadió 1-etil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-5-ona (1,24 g, 5,27 mmol, preparado como se describe en el ejemplo 787), y 1,4-dioxano (40,0 mL, 512 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota 2,00 M de complejo borano-dimetilsulfida en tolueno (20 mL) a 60 °C. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución agitada de 6N de HCl (20 ml). La solución se calentó a 100 grados durante 1 hora. El comprimido NaOH se añadió en porciones a 80 °C para ajustar el pH a 8. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL). El orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y EtOAc como eluyente (de 0 a 100%). Las fracciones recogidas obtuvieron 1-etil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina como un sólido de color blanquecino (0,85 g, 73%). LC/MS (ESI+) 222,19 (M+H).

1460b). En un matraz de fondo redondo se añadió 1-etil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (0,85 g, 0,0038 mol), tetrahidrofurano (15,0 mL, 0,185 mol) y di-tert-butildicarbonato (0,922 g, 0,00422 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna con hexano y EtOAc como eluyente (de 0 a 30% de EtOAc) para obtener 1-etil-8-nitro-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster tert-butil de ácido carboxílico como un sólido (0,92, 74%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,67-7,80 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,37-4,55 (bd, 2H), 3,66 (bs, 2H), 3,34 (q, 2H), 3,13 (t, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,23 (t, 2H).

1460c). En un matraz de fondo redondo, se añadió 1-etil-8-nitro-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster tert-butil de ácido carboxílico (820 mg, 0,0026 mol), etanol (80,0 mL, 1,37 mol) y 10 % de Pd/C (10:90, paladio:carbón negro, 200,0 mg). La mezcla se evacuó y se cargó con hidrógeno (3 veces). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 18 horas. El sólido se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. El disolvente se evacuó al vacío para obtener un aceite viscoso. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,90-7,10 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 3,50 (bs, 4H), 3,18 (q, 2H), 2,38 (bs, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (q, 3H). LC/MS (ESI+) 292,26 (M+H).

1460d). En un matraz de fondo redondo, se añadió hidruro de sodio (0,0731 g, 3,05 mmol) y N,N-dimetilformamida (10,0 g, 0,137 mmol). Se añadió gota a gota 8-amino-1-etil-1,2,3,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepina-4-éster tert-butil de ácido carboxílico (741 mg, 2,54 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió di-tert-butildicarbonato (0,665 g, 3,05 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se extrajeron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con hexano y EtOAc como eluyente. (0 a 40% de EtOAc). Las fracciones recogidas obtuvieron [4-(3,3-dimetil-butiril)-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il]-éster tert-butil de ácido cerámico como un sólido de de cristal (0,425 g, 43%). LC/MS (ESI+) 392,31 (M+H).

1460e). Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 490, [4-(3,3-dimetil-butiril)-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-il]-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en 1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,25 (bs, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,06-3,30 (m, 6H), 1,17 (t, 3H)

1460f). Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 475, 1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina se convirtió en (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico como un sólido de color marrón (5 mg, 4%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8,20 (bs, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,84 (bs, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,30-6,38 (m, 1H), 6,13-6,21 (m, 1H), 4,13-4,20 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,05-3,22 (m, 6H), 2,89 (bs, 1H), 2,70 (bs, 1H), 2,10 (d, 1H), 1,41 (d, 1H), 1,08 (t, 3H). LC/MS (ESI+) 484,21 (M+H).

Ejemplo 1461: 2-{8-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il}-N,N-dimetil-acetamida.

1461a) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 492, etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamina se convirtió en 2-{8-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-

pirimidina-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color amarillo (17 mg, 11%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,60 (bs, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,15-3,30 (m, 5H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,14-2,28 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 4H), 1,19 (t, 3H). LC/MS (ESI+) 609,28 (M+H).

Ejemplo 1463: N-((1R,2R)-2-(5-cloro-2-[7-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida

10 1463a). En un matraz de fondo redondo, se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión) en aceite mineral (3:2, hidruro de sodio:aceite mineral, 27,0 g) y tetrahidrofurano (600 mL, 7 mol). Se añadió gota a gota (3-metoxi-fenil)-
 15 acetoniitrilo (38,20 g, 0,2596 mol) en THF (80 mL) a 5 °C durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (81,0 g, 0,571 mol) en THF (50 mL) a la mezcla a 5 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con 100 mL de agua. La reacción se dispersó con agua (200 mL) y EtOAc (600 mL). El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo como un aceite amarillo claro (44,2 g, 97%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 7,30-7,38 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 1H), 7,01-7,60 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).

20 1463b). En un matraz de fondo redondo, se añadió hidróxido de potasio (35,4 g, 631 mmol) y agua (225 mL, 12500 mmol) a 100 °C. Se añadió 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (44,20 g, 252,2 mmol) en metanol (25,0 mL, 617 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se calentó a reflujo a 130 °C durante toda la noche. El TLC sugirió el material de partida. Se añadió hidróxido de potasio (35,4 g, 631 mmol) en agua (50 mL). La reacción se calentó durante 5 días. La reacción se dispersó con agua (700 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado para
 25 pH 1. El sólido se filtró y se lavó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 400 mL). El orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un aceite marrón. El aceite se trituró con hexano para obtener 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ácido propanoico como un sólido de color amarillo claro (36,2 g, 74%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12,30 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,45 (s, 6H)

30 1463c). En un matraz de fondo redondo, se añadió 2-(3-metoxi-fenil)-2-metil-ácido propanoico (15,00 g, 77,23 mmol), tolueno (150,0 mL, 1408 mmol) y trietilamina (10,2 mL, 73,4 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió difenil fosforil azida (15,8 mL, 73,4 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas. Se añadió alcohol bencílico (7,99 mL, 77,2 mmol) y trietilamina (10,2 mL, 73,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió un 10% de ácido cítrico (300 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). El orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con hexano y EtOAc como eluyente (15% de EtOAc) para obtener [1-(3-metoxi-fenil)-1-metiletil]-éster bencílico de ácido carbámico (21,30 g, 92%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 7,68 (bs, 1H), 7,25-7,42 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

45 1463d). En un matraz de fondo redondo, se añadió [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-éster bencílico de ácido carbámico (10,0 g, 33,4 mmol), etanol (200 mL) y 10% de Pd/C (1,20 g). La mezcla se evacuó al vacío y se cargó con hidrógeno a través de un globo (3 veces). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno a través de un globo. El sólido se filtró y se lavó con etanol. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamina como un aceite viscoso. 1-(3-metoxifenil)-1-metil-etilamina (4,80 g, 0,0290 mol;) se trató con DMF y N,N-diisopropiletilamina (7,59 mL, 0,0436 mol), ácido acético, bromo, éster de 1,1-dimetiletil (6,23 g, 0,0320 mol), respectivamente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 horas. El disolvente se eliminó al vacío. La reacción se dispersó con agua y DCM. El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con DCM. El disolvente se eliminó al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna con hexano y EtOAc como eluyente (de 0 a 50%) para obtener [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamino]-éster tert-butil de ácido acético como un sólido de color blanco (5,86 g, 63%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,22-7,28 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 6,75-6,80 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,42 (s, 9H).

60 1463e). En un matraz de fondo redondo, se añadió [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etilamino]-éster tert-butil de ácido acético (5,86 g, 0,0210 mol) y ácido trifluoroacético (10 mL, 0,1 mol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un aceite. El aceite se trató con reactivo de Eaton (20 mL) a 50 °C durante 8 horas. La reacción se dispersó con agua fría y se basificó para pH8 con 50% de NaOH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). El orgánico combinado se lavó con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó para obtener un aceite. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y metanol como eluyente (8% de metanol) para obtener 7-metoxi-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoquinoleína-4-ona como un sólido de color blanquecino (0,985 g, 23%). 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,82 (d, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,10 (bs, 1H), 1,42 (s, 6H).

1463f). En un matraz de fondo redondo, se añadió 7-metoxi-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-isoquinoleína-4-ona (0,835 g, 0,00407 mol) y reactivo de Eaton (20 mL). La reacción se calentó a 40 grados. Se añadió azida de sodio (0,555 g, 0,00854 mol) en porciones durante 30 minutos. La reacción se calentó a 50 °C durante 45 minutos. Se añadió agua (20 mL) y se neutralizó con NaHCO₃ sólido. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). El orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y metanol como eluyente (10% de metanol) para obtener 7-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona como un sólido de color blanco (0,37 g, 40%). 1H-NMR (CDC13, 400 MHz): δ 7,64 (bs, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 1,54 (s, 6H).

1463g). En un matraz de fondo redondo, se añadió 7-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,370 g, 0,00168 mol) y acetonitrilo (20,0 mL, 0,383 mol) a 0 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,712 mL, 0,00504 mol). La mezcla se agitó durante 20 minutos. Luego se añadió nitrato de potasio (0,340 g, 0,00336 mol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió NaHCO₃ saturado. La reacción se dispersó con agua y EtOAc. El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con DCM. El disolvente se eliminó al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna con hexanos y EtOAc como eluyente (de 0 a 60%) para obtener 7-metoxi-5,5-dimetil-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona como un sólido de color blanco. 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10,43 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,82 (s, 6H).

1463h). En un matraz de fondo redondo, se añadió 7-metoxi-5,5-dimetil-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,27 g, etanol (200 mL) y 10% de Pd/C (50 mg) La mezcla se evacuó al vacío y se cargó con hidrógeno a través de un globo (3 veces). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno a través de un globo. El sólido se filtró y se lavó con etanol. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 8-amino-7-metoxi-5,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona como un sólido de cristal. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,38 (bs,1H), 7,30 (bs, 1H), 6,89 (bs, 1H), 6,30 (bs, 1H), 4,10-4,70 (bm, 2H), 3,87 (bs, 3H), 3,45 (bs, 1H), 1,88 (bs, 6H).

1463i). Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1451, 8-amino-7-metoxi-5,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona se convirtió en sal de TFA de N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[7-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (7 mg, 4%). 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,00 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,32 (bs, 1H), 6,71 (s, 1H), 650 (bs, 1H), 4,17-4,40 (m, 2H), 3,88-4,10 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (q, 2H), 3,25-3,43 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,03-2,23 (m, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,40-1,70 (m, 2H), 0,90-1,40 (m múltiple compleja, 4H). LC/MS (ESI+) 634,13 (M+H).

Ejemplo 1464: 8-{5-cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

1464a). En un vial de microondas, se añadió (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amina (100,0 mg, 0,2708 mmol, preparado como en el ejemplo 1455a), 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (71,0 mg, 0,348 mmol), alcohol isopropílico (2,00 mL, 26,1 mmol) y 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,20 mL), respectivamente. La reacción se calentó en el microondas a 300 vatios, 120 °C durante 20 minutos. Se añadió IPA (3 mL) al enfriarse a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con IPA y se secó al vacío para obtener 8-{5-cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona sal de HCl como un sólido blanco (89 mg, 78%). 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,07 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70(bs, 1H), 7,45 b(d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,18 (d, 11H), 7,05 (t, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,46 (bs, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,40-3,60 (m, 4H), 3,08-3,25 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 1,93 (t, 2H), 1,23 (s, 6H). LC/MS (ESI+) 537,18 (M+H). MP 240-243 °C.

Ejemplo 1465: 8-{5-cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

1465a). En un vial de microondas, se añadió (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amina (100,0 mg, 0,2708 mmol, 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (61,2 mg, 0,348 mmol), alcohol isopropílico (2,00 mL, 26,1 mmol) y 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,20 mL), respectivamente. La reacción se calentó en el microondas a 300 vatios, 120 °C durante 20 minutos. Se añadió trietilamina (0,2 mL). La reacción se concentró a sequedad. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y metanol como eluyente (10% de metanol). El sólido resultante se trituró con éter dietílico para obtener 8-{5-cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona como un sólido de color blanco (42 mg, 30%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,85-6,95 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,50 (t, 4H), 2,55-2,70 (m, 4H), 2,40 (s, 4H), 2,00-2,20 (m, 4H), LC/MS (ESI+) 509 (M+H).

Ejemplo 1466: 5-cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-enzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

5 1466a). En un vial de microondas, se añadió (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amina (100,0 mg, 0,2708 mmol), 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (65,6 mg, 0,298 mmol), alcohol isopropílico (2,00 mL, 26,1 mmol) y 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,20 mL), respectivamente. La reacción se calentó en el microondas a 300 vatios, 120 °C durante 20 minutos. Se añadió trietilamina (0,5 mL) al enfriarse a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y metanol como eluyente (10% de metanol). Las fracciones recogidas
10 obtuvieron un sólido de color blanco (31 mg, 21%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ. 10,43 (bs, 1H), 9,74 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90-8,05 (m, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,22-7,36 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 6,92 (t, 2H), 4,0-4,25 (m, 2H), 3,52-3,80 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,10-3,30 (m, 2H), 2,80-3,08 (m, 6H), 2,65 (bs, 4H), 2,35 (bs, 4H). LC/MS (ESI+) 553,31 (M+H). MP 106-110 °C.

15 Ejemplo 1467: 2-[2-(8-amino-4H,6H-3,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno-5-yl)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

20 1467a). En un matraz de fondo redondo, se añadió 2-fluoro-4-nitro-benzonitrilo (10,4 g, 0,0624 mol), imidazol-2-carboxaldehído (5,00 g, 0,0520 mol) y dimetilsulfóxido (200 mL, 3 mol) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de potasio (7,19 g, 0,0520 mol) en porciones a la mezcla de reacción y se calentó a 55 °C durante 60 minutos. La reacción se enfrió a -20 °C durante toda la noche. La contenido se vertió sobre hielo y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se disolvió con DCM y se lavó con salmuera. El orgánico se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con DCM. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 2-(2-formil-imidazol-1-il)-4-nitro-benzonitrilo como un sólido color amarillo (10,48 g, 83%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

30 1467b). En un matraz de fondo redondo equipado con una trampa Dean Stark, se añadió 2-(2-formil-imidazol-1-il)-4-nitro-benzonitrilo (10,48 g, 0,04327 mol), 1,2-etanodiol (15,0 mL, 0,269 mol), monohidruro de ácido p-toluenosulfónico (8,23 g, 0,0433 mol) y benceno (150 mL, 1,7 mol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 1N de NaOH para ajustar el pH a 10. La reacción se dispersó con agua y EtOAc. El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y metanol como eluyente (de 0 a 5% de metanol). Las fracciones recogidas obtuvieron 2-(2-[1,3]dioxolan-2-il-imidazolidin-1-il)-4-nitro-benzonitrilo como un sólido de color amarillo (8,20 g, 66%). 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8,53 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,65 (bs, 2H), 3,45 (bs, 2H).

40 1467c). En un recipiente normal, se añadió 2-(2-[1,3]dioxolan-2-il-imidazolidin-1-il)-4-nitro-benzonitrilo (8,20 g), etanol (50 mL) y 10% de Pd/C (0,50 g). La mezcla de reacción se evacuó y se cargó con hidrógeno en tres ocasiones. La reacción se agitó a temperatura ambiente en el recipiente a 0,31 MPa (45 psi) durante 4 horas. El sólido se filtró y se lavó con etanol. El disolvente se concentró para obtener 4-amino-2-(2-[1,3]dioxolan-2-il-imidazol-1-il)-benzonitrilo como un sólido de color blanquecino. 1H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 7,52 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,45 (bs, 2H), 5,75 (s, 1H), 3,80 (bs, 2H), 3,62 (bs, 2H).

45 1467d). En un recipiente normal, se añadió 4-amino-2-(2-[1,3]dioxolan-2-il-imidazol-1-il)-benzonitrilo (1,82 g, 0,00710 mol), níquel Raney (1,90 g, 0,0324 mol), etanol (25 mL, 0,43 mol) y di-terc-butildicarbonato (3,41 g, 0,0156 mol;). La mezcla de reacción se evacuó y se cargó con hidrógeno en tres ocasiones. La reacción se agitó a temperatura ambiente a la par a 0,38 MPa (55 psi) durante toda la noche. LCMS sugirió un 15% de conversión. Se añadió níquel Raney (1,00 g, 0,0170 mol). Se repitió el procedimiento anterior. LCMS no sugirió ningún SM. El sólido se filtró y se lavó con metanol. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con DCM y metanol como eluyente (de 0 a 15% de metanol). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener [4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-3-(2-[1,3]dioxolan-2-il-imidazol-1-il)-fenil]-éster tert-butil de ácido carbámico como un sólido de color blanquecino. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,32-7,53 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,20 (bs, 1H), 4,07-4,25 (m, 1H), 3,60-3,90 (m, 5H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

60 1467e). En un matraz de fondo redondo, se añadió [4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-3-(2-[1,3]dioxolan-2-il-imidazol-1-il)-fenil]-éster tert-butil de ácido carbámico (0,420 g, 0,000912 mol), cloruro de metileno (6,0 mL, 0,094 mol) y ácido trifluoroacético (2,0 mL, 0,026 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El aceite viscoso se trató con tetrahidrofurano (30,0 mL, 0,370 mol) y 3,00 N de cloruro de hidrógeno en agua (10,0 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. El pH se ajustó a 9. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado se aisló mediante cromatografía en columna ISCO con EtOAc y metanol como eluyente (de 0 a 30% de metanol). Las fracciones recogidas se concentraron para obtener 6H-3,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina como un sólido de color blanco. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,90 (bs, 2H)

- 1467f). En un matraz de fondo redondo, se añadió 6H-3,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina (0,052 g, 0,00026 mol), etanol (20,0 mL, 0,342 mol) y 10 % de Pd/C (10:90, paladio:carbón negro, 0,040 g). La reacción se evacuó y se cargó con hidrógeno (3 veces). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a través de un globo. El sólido se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido de color blanco. 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,15-7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,60-6,74 (m, 2H), 3,80-3,92 (m, 4H), 3,67 (s, 2H).
- 1467g). En un vial de microondas, se añadió 5,6-dihidro-4H-3,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina (0,042 g, 0,00021 mol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (0,048 g, 0,00015 mol), 10-ácido canforsulfónico (0,071 g, 0,00030 mol) y alcohol isopropílico (2,0 mL, 0,026 mol;). La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 25 minutos. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido. El sólido se dispersó en NaHCO₃ saturado y EtOAc. El orgánico se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío. El producto se aisló mediante HPLC preparativa de Gilson. Las fracciones recogidas se concentraron para obtener un sólido de color amarillo como sal de TFA. 1H-NMR (CD₃CN, 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,56 (s, 2H). LC/MS (ESI+) 479,21 (M+H)
Ejemplo 1471. 2-(5-bromo-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida
- El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 359a (65,6 mg, 0,182 mmol) y el ejemplo 34b (48,2 mg, 0,219 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151d. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como una espuma amarilla (33 mg, 33%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 99-105 °C; LC/MS (m/e): 543/535 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,28 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,52-7,35 (series de m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,3, 1H), 6,80 (d, J = 7,3, 1H), 3,44 (t, J = 6,0, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,3, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,65-2,50 (series de m, 8H, oscurecidas parcialmente por pico DMSO).
- Ejemplo 1472. 2-(5-bromo-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida
- El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 359a (65,6 mg, 0,182 mmol) y el ejemplo 356b (51,3 mg, 0,219 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como una espuma amarilla (59 mg, 58%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 191-193 °C; LC/MS (m/e): 557/559 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,55-7,50 (series de m, 2H), 7,48-7,35 (series de m, 3H), 7,11 (d, J = 8,5, 1H), 4,2-3,7 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,3, 3H), 2,7-2,4 (series de m, 2H, oscurecidas parcialmente por pico DMSO), 2,2-1,8 (series de m, 4H).
- Ejemplo 1473. 2-(5-bromo-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida
- El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 359a (65,6 mg, 0,182 mmol) y el ejemplo 361b (51,3 mg, 0,219 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 361c. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo amarillo (75 mg, 74%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 211-224 °C; LC/MS (m/e): 557/559 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,48 (d, J = 6,6, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,9, 1H), 6,97 (d, J = 7,9, 1H), 4,2-3,7 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,3, 3H), 2,7-2,4 (m, 2H, oscurecidas parcialmente por pico DMSO), 2,2-1,8 (series de m, 4H).
- Ejemplo 1474. 2-[5-cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 1474a) 8-amino-1-isopropil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (57,2 mg, 0,262 mmol) se preparó de la manera análoga que se describe en el ejemplo 361a y 361b (1474b). La amina anterior del ejemplo 1474a se añadió al ejemplo 311b (68,7 mg, 0,218 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo blanco (42 mg, 39%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 208-210 °C; LC/MS (m/e): 497 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,52-7,35 (series de m, 5H), 7,32 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,5, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,74 (d, J = 4,2, 3H), 2,60-2,50 (m, 2H, oscurecida por DMSO), 2,25-1,95 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,4, 3H), 0,95 (d, J = 6,3, 3H)
- Ejemplo 1475. 2-[5-cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-benzamida
- 1475a) 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-benzamida se preparó de la manera análoga que se describe en el ejemplo 313b.

- 1475b) La pirimidina anterior del ejemplo 1475a (69,2 mg, 0,233 mmol) se añadió al ejemplo 1474a (61,2 mg, 0,280 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto se purificó mediante elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina seguido de HPLC preparativa de fase reversa (MeCN/H₂O/0,1%TFA). La fracciones apropiadas se neutralizaron, se extrajeron con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se evaporó para producir el compuesto del título como una espuma blanca (29 mg, 26%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 140-160 °C; LC/MS (m/e): 479 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,5, 1H), 7,41 (d, J = 7,5, 1H), 7,32 (d, J = 5,8, 1H), 7,18 (d, J = 8,0, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (s ancho, 1H), 6,95 (d, J = 8,0, 1H), 6,10 (s ancho, 1H), 5,85 (brb s, 1H), 4,75, (m, 1 H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,29 (d, J = 7,1, 3H), 1,00 (d, J = 6,9, 3H).
- 5
- 10
- Ejemplo 1476. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-benzamida
- 15
- 20
- El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 1475a (70,2 mg, 0,236 mmol) y el ejemplo 381b (58,4 mg, 0,286 mmol) de la manera análoga que se describe en el 356c. Tras extraer la mezcla de reacción en CH₂Cl₂, el producto se aisló como se describe en el ejemplo 1475b como una espuma blanca (25 mg, 23%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 220-222 °C; LC/MS (m/e): 465 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,1, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).
- Ejemplo 1477. 3-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 25
- 1477a) 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se preparó de la manera análoga que se describe en el ejemplo 313b a partir de 3-amino-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (Naito, Youichiro et al. J. Med Chem. 1996 39, 3019-3029).
- 30
- 1477b) La pirimidina anterior del ejemplo 1477a (75,1 mg, 0,248 mmol) se añadió a 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (48 mg, 0,27 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ acuoso, se filtró y el precipitado resultante se lavó con H₂O, IPA y éter. El compuesto del título se obtuvo como un polvo gris (74 mg, 65%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 296-297 °C; LC/MS (m/e): 443 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,68 (s, 1H), 9,56 (s, 1 H), 9,52 (s, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2, 1H), 7,41 (d, J = 7,9, 1 H), 7,17 (d, J = 8,1, 1H), 2,77 (d, J = 3,8, 3H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,19-2,05 (series de m, 4H).
- 35
- Ejemplo 1478. 3-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 40
- El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 1477a (75,2 mg, 0,248 mmol) y el ejemplo 361b (63,9 mg, 0,273 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El compuesto del título se aisló como se describe en el ejemplo 1477b como un polvo blanco (124 mg, 60%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 237-241 °C; LC/MS (m/e): 501 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,64 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 7,68 (d, J = 5,2, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,3, 1H), 4,2-3,6 (m ancho, 2H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,77 (d, J = 3,7, 3H), 2,67-2,50 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H).
- 45
- Ejemplo 1479. 4-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-metilamida de ácido carboxílico
- 50
- 1479a) 4-amino-benzo[1,3]dioxol-5-metilamida de ácido carboxílico se preparó calentando una mezcla de 4-amino-benzo[1,3]dioxol-5-éster metílico de ácido carboxílico (198 mg, 1,01 mmol, Dallacker, Franz, et al. Justus Liebig's Ann Chem 1966, 694 117-22) con 2,0 M de MeNH₂ metanólico (7 mL, 14 mmol) y CuCN (1,42 g, 28,6 mmol) a 50 °C durante 72 horas. El exceso de catalizador se eliminó mediante filtración, el filtrado se extrajo en CH₂Cl₂, se lavó con agua y se secó pasándolo a través de un tapón de Na₂SO₄. La evaporación del disolvente produjo un polvo blanco (187 mg, 95%) que se utilizó en pasos posteriores sin purificación adicional.
- 55
- 1494a) 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-benzo[1,3]-dioxol-5-metilamida de ácido carboxílico se preparó de la manera análoga que se describe en el ejemplo 313b.
- 60
- 1479c) La pirimidina anterior (50,2 mg, 0,147 mmol) se acopló con 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (33,2 mg, 0,174 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo blanco (42 mg, 58%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 254-256 °C; LC/MS (m/e): 495 (M+H); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3, 1H), 7,27 (d, J = 7,9, 1H), 7,06 (d, J = 8,3, 1H), 6,92 (d, J = 7,9, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,73 (d, J = 4,3, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).
- 65

Ejemplo 1480. 4-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-metilamida de ácido carboxílico

5 El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 1479b (50,2 mg, 0,147 mmol) y el ejemplo 34b (38,4 mg, 0,174 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151d. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo blanco (44 mg, 56%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 192-195 °C; LC/MS (m/e): 525 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,7, 1H), 7,20 (d, J = 8,2, 1H), 6,92 (d, J = 8,7, 1H), 6,84 (d, J = 8,2, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,73 (d, J = 4,5, 3H), 2,70-2,40 (series de m, 12H).

10 Ejemplo 1481. 4-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-metilamida de ácido carboxílico

15 El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 1479b (50,2 mg, 0,147 mmol) y 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (ejemplo N?, 35,6 mg, 0,174 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo blanco (44 mg, 56%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 180-185 °C; LC/MS (m/e): 509 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,36 (d, J = 10,2, 1 H), 7,26 (d, J = 8,2, 1 H), 7,08 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,2, 1 H), 5,85 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,5, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

20 Ejemplo 1482. 4-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-metilamida de ácido carboxílico

25 El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 1479b (50,2 mg, 0,147 mmol) y 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (30,8 mg, 0,174 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El compuesto del título se aisló como se describe en el ejemplo 1477b como un polvo gris (53 mg, 75%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 238-241 °C; LC/MS (m/e): 481 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,9, 1H), 7,26 (d, J = 8,2, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,2, 1 H), 6,87 (d, J = 9,9, 1H), 5,93 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,5, 3H), 2,60-2,654 (m, 2H), 2,19-2,05 (series de m, 4H).

30 Ejemplo 1483. [2-(5-cloro-2-[7-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-piperidina-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-acetonitrilo

35 El compuesto del título se preparó combinando [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-acetonitrilo (ejemplo N?, 31,3 mg, 0,100 mmol) y 7-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-piperidina-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina (ejemplo N?, 25,2 mg, 0,074 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151 d. El producto del título se aisló como se describe en el ejemplo 1475b como una espuma blanca (33 mg, 66%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 110-116 °C; LC/MS (m/e): 620 (M+H); 1H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 14,7, 7,8 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, J = 6,9, 1H), 7,01 (d, J = 8,7, 1 H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,75-2,35 (m, 10 H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 2H) 1,40-1,20 (m, 4H).

40 Ejemplo 1484. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico

45 1484a) 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico se preparó de la manera análoga que se describe en el ejemplo 313b a partir de 2-amino-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico (WO9967202).

50 1484b) La pirimidina anterior del ejemplo 1484a (70,2 mg, 0,232 mmol) se añadió al ejemplo 34b (61 mg, 0,28 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151 d. El producto del título se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo amarillo (86 mg, 76%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 217-221 °C; LC/MS (m/e): 487 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 12,69 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 7,9, 1H), 6,98 (d, J = 5,8, 1H), 3,46 (t, J = 5,6, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,85-2,75 (m, incluyendo 5H 2,80, d, J = 4.0), 2,70-2,55 (m, 4H) 2,50 (m, 4H - oscurecido por pico DMSO).

55 Ejemplo 1485. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico

60 El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 1484a (70,2 mg, 0,232 mmol) y 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (49 mg, 0,28 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto del título se aisló como en el ejemplo 1477b como un polvo de color amarillo (78 mg, 76%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 314-316 °C; LC/MS (m/e): 443 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 12,72 (s, 1H),

65

9,51 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,9, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,2, 1H), 7,17 (d, J = 8,2, 1H), 6,93 (d, J = 5,9, 1H), 2,80 (d, J = 3,8, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

5 Ejemplo 1486. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico

10 El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 1484a (70,2 mg, 0,232 mmol) y 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona (ejemplo N?, 57 mg, 0,28 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto del título se aisló como se describe en el ejemplo 1477b como un polvo verde pálido (88 mg, 81 %) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 319-322 °C; LC/MS (m/e): 471 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 12,71 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,6, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,93 (d, J = 5,6, 1H), 2,80 (d, J = 4,1, 3H), 2,21 (t, J = 6,6, 2H), 2,02 (t, J = 6,6, 2H), 1,34 (s, 6H).

15 Ejemplo 1487. 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico

20 El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 1484a (70,2 mg, 0,232 mmol) y 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona (53 mg, 0,28 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151d. El producto del título se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo verde pálido (72 mg, 68%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 278-280 °C; LC/MS (m/e): 457 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 12,73 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,3, 1H), 7,44 (d, J = 5,8, 1H), 7,26 (d, J = 7,3, 1H), 7,00 (d, J = 5,8, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,80 (d, J = 4,3, 3H), 2,65 (t, J = 6,9, 2H), 2,18 (t, J = 6,9, 2H), 2,06 (t, J = 6,9, 2H).

25 Ejemplo 1488. 3-cloro-2-(5-cloro-2-{7-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-piperidina-1-il]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida

30 El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 312 (47,6 mg, 0,144 mmol) y 7-[4-(4-metil-piperazina-1-il)-piperidina-1-il]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina (ejemplo N?, 53,9 mg, 0,157 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151 d. Tras extraer la mezcla de reacción en CH₂Cl₂, el producto se aisló como se describe en el ejemplo 1475b como una espuma blanca (16 mg, 17%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 171-175 °C; LC/MS (m/e): 637 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (s ancho, 1H), 7,61 (d, J = 8,1, 1H), 7,49 (d, J = 7,8, 1H), 7,31 (app t, J = 7,8, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,8, 1H), 6,90 (d, J = 8,3, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,77 (d, J = 3,9, 3H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,68-2,40 (series de m, 8 H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 4H).

35 Ejemplo 1489. 2-[2-(1-acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

40 1489a) 1-acetil-8-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se preparó mediante la acilación y reducción de 8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona (Johnson, Paul D. et al. Bioorganic Med. Chem. Letters 2003, 13, 4197-4200) como se describe para 5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona (ejemplo N?).

45 1489b) El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 311 b (75,2 mg, 0,239 mmol) y el ejemplo 1489a (54,2 mg, 0,265 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo blanco (78 mg, 68%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 232-234 °C; LC/MS (m/e): 483 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,45 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,53 (s ancho, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,6, 1H), 7,04 (d, J = 7,6, 1 H), 4,48 (d, J = 13,6, 1 H), 2,74 (d, J = 4,6, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,22 (m, 1H).

50 Ejemplo 1490. 2-[2-(1-acetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

55 El compuesto del título se preparó combinando 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (ejemplo N?, 75,4 mg, 0,222 mmol) y el ejemplo 1489a (50,1 mg, 0,245 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. Tras extraer la mezcla de reacción en CH₂Cl₂, el producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo blanco (78 mg, 69%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 210-214 °C; LC/MS (m/e): 507 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,44 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,49 - 7,37 (series de m, 3H), 7,22 (d, J = 7,8, 1 H), 7,03 (d, J = 7,8, 1H), 4,46 (d, J = 12,9, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,22 (m, 1H).

65 Ejemplo 1491. 2-[5-cloro-2-(3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

- 5 1491a) Una mezcla de 8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (1,72 g, 8,34 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (5,02 mL, 33,3 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se enfrió a -20 °C y se añadió yodotrimetilsilano (5,32 g, 26,6 mmol). La mezcla se hizo homogénea y se agitó durante 30 minutos antes de añadir yodo (3,17 g, 12,5 mol). Tras agitar durante 2 horas a 0 °C, la reacción se desactivó con 10% de Na₂S₂O₃ acuoso y la mezcla se filtró. El residuo sólido se lavó con agua (10 x 5 mL) y luego con éter (2 x 2 mL) para producir 2,345 g de 3-yodo-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (contaminado con material de partida ~8%) que se utilizó como tal en la siguiente reacción.
- 10 1491b) Una mezcla del ejemplo 1491a (184,0 mg, 0,554 mmol), carbonato de sodio (29 mg, 0,28 mmol) y morfolina (49,7 mg, 0,571 mmol) en propilenglicol (5 mL) se calentó a 130 °C durante 30 minutos, se vertió en agua (10 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo en DCM, se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado y la capa orgánica se secó pasándola a través de un embudo lleno de Na₂SO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por elución en gradiente (de 0% a 10% MeOH/DCM/5% NH₄OH) fuera de una columna de gel para obtener 3-morfolin-4-il-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (96 mg, 56%).
- 15 1491c) Una mezcla del ejemplo 1491b (96 mg, 311 mmol) y 10% de Pd/C en MeOH se agitó en un aparato Parr bajo hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un tapón de Celite y la evaporación del disolvente produjo 8-amino-3-morfolin-4-il-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (81,2 mg, 100%).
- 20 1491d) El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 311b (89,0 mg, 0,282 mmol) y el ejemplo 1491 c (81,5 mg, 0,312 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151d. El producto se aisló por elución en gradiente (EtOAc/hexano) fuera de una columna de gel de sílice modificada con amina como un polvo de color blanco (48 mg, 32%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 270-271 °C; LC/MS (m/e): 540 (M+H); 1H-NMR (5% MeOD/CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,3, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 7,01 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,76 (m, 1H) 2,64 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), protones NH oscurecidos por disolvente.
- 25 Ejemplo 1492. 1-(2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonilo)-pirrolidina-3-ol
- 30 El compuesto del título se preparó combinando {2-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonilo]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina (ejemplo N?, 150,6 mg, 0,299 mmol) y el ejemplo 134b (72,2 mg, 0,328 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151d. La mezcla se trató con 6N de HCl (1 mL), se agitó durante 1 hora y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. Tras extraer la mezcla de reacción en CH₂Cl₂, el producto se aisló por elución en gradiente (de 0% a 10% de MeOH/DCM/5% NH₄OH) fuera de una columna de gel de sílice como un polvo blanco (33 mg, 18%) y obtuvo las siguientes propiedades: m.p: 120-128 °C; LC/MS (m/e): 573 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,3, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,40-7,20 (series de m, 3H), 6,97 (d, J = 8,1, 2H), 4,97 (d, J = 3,6, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 5H), 3,05 (d, J = 9,9, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,75-2,54 (series de m, 8H), 1,78 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).
- 35 Ejemplo 1493. 8-{5-cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona
- 40 El compuesto del título se preparó combinando {2-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina (ejemplo N?, 100,4 mg, 0,199 mmol) y 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (38,4 mg, 0,218 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 1492 y se obtuvo como un polvo blanco (57 mg, 54%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 155-160 °C; LC/MS (m/e): 529 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,56 (s, 1 H), 9,44 (m, 2H), 8,65 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,9, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40-7,20 (series de m, 3H), 7,10 (d, J = 8,2, 1H), 4,99 (d, J = 2,8, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,26 (m, 3H), 3,05 (d, J = 10,1, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,16(m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,82 (m, 1 H), 1,67 (m, 1H).
- 45 Ejemplo 1494. 2-{5-cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 50 El compuesto del título se preparó combinando (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-amina (ejemplo N?, 75 mg, 0,22 mmol) y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (ejemplo N?, 47 mg, 0,24 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto del título se aisló como un polvo blanco (32 mg, 26%) que tenía las siguientes propiedades: m.p: 174-177 °C; LC/MS (m/e): 494 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8 10,75 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,40-5,06 (series de m, 2H), 8,04 (d, J = 7,0, 1H), 7,75-7,30 (series de m, 4H), 7,10 (d, J = 8,6, 1H), 4,30 (t, J = 6,3, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,60 (m, 2H).
- 55 Ejemplo 1495. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 60 1495a) Una mezcla del ejemplo 1491a (250 mg, 0,75 mmol), carbonato de sodio (40 mg, 0,38 mmol) y 2-metoxietilamina (58,2 mg, 0,775 mmol) en propilenglicol (3 mL) se calentó a 135 °C durante 65 minutos, se vertió en
- 65

agua (10 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo en DCM, se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado y la capa orgánica se secó pasándola a través de un embudo lleno de Na₂SO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por elución en gradiente (de 0% a 10% MeOH/DCM/5% NH₄OH) fuera de una columna de gel para obtener 3-(2-metoxi-etilamino)-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (155 mg, 74%).

5 1495b) Una mezcla del ejemplo 1495a (150 mg, 540 mmol) y 10% de Pd/C en MeOH se agitó en un aparato Parr bajo hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) durante 2 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un tapón de Celite y la evaporación del filtrado produjo 8-amino-3-(2-metoxi-etilamino)-1,3,4,5-tetrahidro-benzazepina-2-ona (134 mg, 100%).

10 1495c) El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 311 b (75,0 mg, 0,238 mmol) y el ejemplo 1495b (70,1 mg, 0,281 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151d. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (MeCN/H₂O/0,1%TFA). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para producir la sal de TFA del compuesto del título como un polvo blanco (26 mg, 17%) que tenía las siguientes propiedades: LC/MS (m/e): 528 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,21 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 8,74 (br, s, 1H), 8,51 (d, J = 4,8, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,22 (s ancho, 1H), 7,02 (d, J = 8,0, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,3, 3H), 2,64 (m, 3H), 2,13 (m, 1H).

20 Ejemplo 1496. 2-(5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida

25 1496a) 1-etil-3-yodo-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se preparó de la manera análoga que se describe en el ejemplo 1472a a partir de 1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (WO2002100327A2).

30 1496b) Una mezcla del ejemplo 1496a (3,593 g, 9,976 mmol) y NaN₃ (4,345 g, 66,84 mmol) en DMF (25 mL) se agitó en RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo en EtOAc, se separó y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración, el disolvente se eliminó mediante evaporación giratoria para producir 3-azida-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (2,55g, 93%).

35 1496c) Una mezcla del ejemplo 1496b (2,55g, 9,23 mmol) y una cantidad equivalente de trifetilfosfina unida a resina se agitó en 90% de THF acuoso (200 mL) durante 20 horas. La mezcla se filtró, la resina se lavó con 10% de MeOH/CH₂Cl₂ y el filtrado se concentró para obtener 3-amino-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (2,30 g, 100%).

40 1496d) Una mezcla del ejemplo 1496c (320 mg, 1,3 mmol) y trietilamina (0,60 mL, 4,3 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con dimetilamino-cloruro de acetilo; hidrocloreuro (325 mg, 2,06 mmol). Tras agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se extrajo en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó pasándola a través de un embudo lleno de Na₂SO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se absorbió en florisil y se purificó por elución en gradiente (de 0% a 15% MeOH/DCM/5% NH₄OH) fuera de una columna de gel para obtener 2-dimetilamino-N-(1-etil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-3-il)-acetamida (350 mg, 81%).

45 1496e) Una mezcla del ejemplo 1496d (350 mg, 1,05 mmol) y 10% de Pd/C en MeOH se agitó en un aparato Parr bajo hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un tapón de Celite y la evaporación del filtrado produjo 2-dimetilamino-N-(1-etil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-acetamida (318 mg, 100%).

50 1496f) El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 311b (56,1 mg, 0,21 mmol) y el ejemplo 1496e (65,0 mg, 0,178 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151 d. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (MeCN/H₂O/0,1%TFA). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para producir la sal de TFA del compuesto del título como un polvo blanco (45 mg, 36%) que tenía las siguientes propiedades: LC/MS (m/e): 583 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,65 (s ancho, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,94 (d, J = 7,7, 1H), 8,57 (d, J = 4,5, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1, 1H), 7,45 (d, J = 8,9, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1, 1H), 4,31 (m, 3H), 4,01 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,75 (d, J = 4,3, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,18 (m, 1H) 1,97 (m, 1H), 0,89 (t, J = 6,9, 3H).

60 Ejemplo 1497. 2-(5-cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

65 El compuesto del título se preparó combinando 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (ejemplo N?, 60,4 mg, 0,178 mmol) y el ejemplo 1496e (65 mg, 0,21 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 151 d. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (MeCN/H₂O/0,1%TFA). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para producir la sal de TFA del compuesto del título como un polvo blanco (67 mg, 52%) que tenía las siguientes propiedades: LC/MS (m/e): 607 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400

MHz): δ 9,65 (s ancho, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93 (d, J = 7,3, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,2, 1H), 4,44-3,66 (series de m, 6H), 3,13 (s, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,56 (m, 2H), 2,19 (m, 1H) 1,97 (m, 1H), 0,90 (t, J = 6,5, 3H).

5 Ejemplo 1498. 2-{5-cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

1498a) N-(8-amino-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida se preparó de la manera análoga que se describe en los ejemplos 1496d y 1496e.

10 1498b) El compuesto del título se preparó combinando el ejemplo 311b (56,1 mg, 0,21 mmol) y el ejemplo 1498a (62 mg, 0,18 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (MeCN/H₂O/0,1%TFA). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título como un polvo blanco (51 mg, 49%) que tenía las siguientes propiedades: LC/MS (m/e): 570 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,54 (s ancho, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,5, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3, 1H), 4,19 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,75 (d, J = 4,3, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,17 (m, 1H) 2,07 (m, 1H), 0,91 (t, J = 6,8, 3H).

20 Ejemplo 1499. 2-{5-cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

25 El compuesto del título se preparó combinando 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (ejemplo N?, 60,4 mg, 0,178 mmol) y el ejemplo 1498a (65 mg, 0,21 mmol) de la manera análoga que se describe en el ejemplo 356c. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (MeCN/H₂O/0,1%TFA). Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para producir el compuesto del título como un polvo blanco (51 mg, 49%) que tenía las siguientes propiedades: LC/MS (m/e): 594 (M+H); 1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,50 (s ancho, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,98 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,8, 1H), 4,16 (m, 3H), 4,13 - 4,06 (series de m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,17 (m, 1H) 2,00 (m, 1H), 0,91 (t, J = 6,8, 3H).

30 Ejemplo 1501. N-((1R,2S)-2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

35 A una solución de N^{4*}-((1S,2R)-2-amino-ciclopentil)-5-cloro-N^{2*}-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina (132 mg, 0,298 mmol) en DCM (2 mL) se añadió Et₃N (62,0 μ L, 0,447 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 10 minutos antes de añadir cloruro de metanosulfonilo (34,6 μ L, 0,447 mmol) gota a gota con una jeringa. La reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con 1N de NaOH (2 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir (58 mg, 38%). mp: 73-74 °C, MS(ESI⁺): 509 (M+H), 1H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ 9,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 1,33 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,96 (d, J=8Hz, 1H), 6,40 (d, J=7Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,89 (s ancho, 1H), 3,44 (t, J=6Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,75 (s ancho, 8H), 2,62 (m, 8H), 2,50 (m, 5H), 2,02 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,54 (m, 2H).

45 Ejemplo 1502. (1S,2S)-2-[5-cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-enzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-amida de ácido ciclohexanocarboxílico

50 Análogamente al ejemplo 1513, el producto se preparó a partir de (1S,2S)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-amida de ácido ciclohexanocarboxílico y 3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina. El producto se aisló como un sólido de color blanco (35,0 mg, 39%). mp: 243-245, MS(ESI⁺): 443 (M+H), 1H-NMR(CDCl₃,400MHz) 8 9,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (d, J=8Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (d, J=8Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,49 (d, J=8Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 2,82 (s, 4H), 2,78 (s, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,82 (d, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,47-1,45 (m, 3H), 1,01 (s, 3H).

55 Ejemplo 1503. N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

60 N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (60,0 mg, 0,177 mmol), 2-amino-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (39,3 mg, 0,177 mmol) y 5 gotas de HCl/dioxano se agitaron en alcohol isopropílico (2,00 mL, 26,1 mmol) a 120 °C en un tubo sellado. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se concentró y luego se extrajo con DCM (20mL) y se lavó con sal. NaHCO₃ (20mL) seguido de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en sistema flash ISCO (0-10% DCM:MeOH) para obtener un pico por LC/MS. Cuando se analizaron mediante HPLC, aparecieron dos picos. Las fracciones se concentraron y el residuo se cromatografió en sistema flash ISCO (0-100% hexano:EtOAc) para obtener el producto y el producto secundario descarboxilado. El producto se aisló como un sólido de color azul pálido (35,0 mg, 37,7%). mp: 160-162 °C, MS(ESI⁺): 525 (M+H), 1H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,95 (s,

1H), 7,68 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, 1 H), 4,36 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,90 (s ancho, 5H), 1,99 (s ancho, 3H), 1,7 (d, 2H), 1,5-1,1 (m, 5H).

5 Ejemplo 1505. 2-[5-cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 2-amino-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un polvo amarillo (25 mg, 26%). mp: 235-237 °C, MS(ESI+): 483 (M+H), 1H-NMR(CDCI₃,400MHz) δ 11,06 (s, 1H), 8,64 (d, J=8Hz, 1 H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,46 (t, J=8Hz, 1H), 7,11 (t, J=7Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 4,47 (t, J=6Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,06 (d, J=5Hz, 3H), 2,85 (t, J=6Hz, 2H).

15 Ejemplo 1506. 2-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

20 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina y 2-amino-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un polvo de color blanquecino (45 mg, 49%). mp: 242-245 °C, MS(ESI+): 541 (M+H), 1H-NMR(CDCI₃,400MHz) δ 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (d, J=8Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s ancho, 8H), 3,26 (s, 3H), 3,14 (s ancho, 4H), 2,60 (t, 2H).

25 Ejemplo 1507. 2-[5-bromo-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

30 Análogamente a ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 2-amino-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un polvo amarillo (25 mg, 24%). mp: 227-228 °C, MS(ESI+): 527, 529 (M+H), 1H-NMR(CDCI₃,400MHz) δ 11,35 (s, 1H), 8,73 (br d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,80 (s, 3H).

35 Ejemplo 1508. 2-[5-cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

40 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-fenil)-amina y 2-amino-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un polvo blanco (70 mg, 69%). mp: 192-194 °C, MS(ESI+): 456 (M+H), 1H-NMR(CDCI₃,400MHz) δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,14 (q, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (t, 1 H), 4,27 (t, J=6Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,28 (s, 3H), 2,69 (t, J=6Hz, 2H).

45 Ejemplo 1509. (1R,2R,3S,4S)-3-[5-cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-amida de ácido carboxílico

50 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (1R,2R,3S,4S)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y 2-amino-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un polvo de color gris claro (70 mg, 72%). mp: 168-170 °C, MS(ESI+): 485 (M+H), 1H-NMR(CDCI₃,400MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 6,19 (s ancho, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,12 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,30 (s, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,73 (s, 1 H), 2,10 (d, 1H), 1,4 (d, 1H).

55 Ejemplo 1510. {3-[5-cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo

60 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de [3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetónitrilo y 2-amino-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un polvo blanco (45 mg, 50%). mp: 227-229 °C, MS(ESI+): 481 (M+H), 1H-NMR(CDCI₃,400MHz) δ 8,91 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,82 (d, J=8Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,71 (t, 2H).

65 Ejemplo 1511. 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 3-amino-2-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un polvo blanco (20 mg, 20%). mp: 256-258 °C, MS(ESI+): 483 (M+H), 1H-NMR(CDCI₃,400MHz) δ 11,02 (s, 1H), 8,53 (s, J=8Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,51 (d, J=7Hz, 1H), 7,42 (t, J=7Hz, 1H), 7,15 (t, J=7Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,26 (s ancho, 1H), 4,53 (t, 7Hz, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,06 (d, J=5Hz, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,94 (t, J=7, 2H).

Ejemplo 1512. 2-[5-bromo-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

5 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de 2-(5-bromo-2-cloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 3-amino-2-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se trituró desde Et₂O para obtener un sólido de color blanco (28 mg, 30%). mp: 251-253 °C, MS(ESI⁺): 527 (M+H), ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ 10,86 (s, 1H), 8,45 (s, J=8Hz, 1H), 8,33 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J=7Hz, 1H), 7,41 (t, J=7Hz, 1H), 7,16 (t, J=7Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,24 (s ancho, 1H), 4,53 (t, 7Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,06 (d, J=5Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,93 (t, J=7, 2H).

10 Ejemplo 1513. 2-[2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

15 2-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina-2-ilamino)-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-amino-N-metil-benzamida (85 mg, 0,56 mmol;) se agitó en alcohol isopropílico (5,00 mL, 65,3 mmol;) con 10-ácido camforsulónico (150 mg, 0,63 mmol;) a 120 °C en un microondas durante 30 minutos tres veces. La mezcla de reacción se concentró y luego se extrajo con DCM (20mL) y se lavó con sal. NaHCO₃ (20mL) seguido de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en sistema flash ISCO (0-100% hexano:EtOAc) para obtener el producto como uno de los múltiples picos por UV. Las fracciones se concentraron y se trituraron en Et₂O para obtener un sólido filtrable (25 mg, 29%). mp: 210-212 °C (blando 150), MS(ESI⁺): 517 (M+H), ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ 10,85 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (d, J=8Hz, 1H), 7,43 (t, J=8Hz, 1H), 7,13 (t, J=8Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,19 (s ancho, 1H), 4,42 (t, J=6Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,04 (d, J=5Hz, 3H), 2,76 (t, 2H).

25 Ejemplo 1514. 3-metoxi-2-[4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

30 Análogamente al ejemplo 1513, el producto se preparó a partir de 2-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina-2-ilamino)-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina. El producto se aisló como un polvo blanco (8,0 mg, 9%). mp: 232-234 °C, MS(ESI⁺): 575 (M+H), ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, J=8Hz, 1H), 4,44 (t, J=6Hz, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,90 (s, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,16 (t, J=5Hz, 4H), 2,78 (m, 2H).

35 Ejemplo 1516. {2-[5-cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo

40 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetónitrilo y 2-amino-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un polvo blanco (55 mg, 50%). mp: 245-247 °C, MS(ESI⁺): 481 (M+H), ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8,40 (d, J=8Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,17-7,07 (dt, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,48 (t, J=6Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,85 (t, J=6Hz, 2H).

Ejemplo 1517. 2-[5-cloro-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-1-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

45 Análogamente al ejemplo 1513, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 1-amino-2-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. El producto se aisló como un sólido de color amarillo claro (4,0 mg, 4%). mp: 160 °C seguido de solidificación y fundición a 250 y de la decoloración, MS(ESI⁺): 483 (M+H), ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ 11,21 (s, 1H), 8,35 (s ancho, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,44 (d, J=8Hz, 1H), 7,20 (s ancho, 1H), 7,12 (d, J=8Hz, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,98 (d, J=7Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,21 (s ancho, 1 H), 4,39 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,04 (d, J=5Hz, 3H), 2,98 (t, J=6Hz, 2H).

Ejemplo 1518. 2-metoxi-3-[4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

55 Análogamente al ejemplo 1513, el producto se preparó a partir de 3-(4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina-2-ilamino)-2-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamina. El producto se aisló como un sólido de color blanco (55 mg, 43%). mp: 221-223 °C, MS(ESI⁺): 575 (M+H), ¹H-NMR(CDCl₃,400MHz) δ 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (br d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,32 (br d, 1H), 4,36 (t, J=6Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,93 (t, J=6Hz, 2H).

Ejemplo 1520. {2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi}-acetónitrilo

65 Análogamente al ejemplo 1513, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-acetónitrilo y 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. El producto se aisló como un sólido

de color amarillo pálido. (50 mg, 51%). mp: 235-238 °C, MS(ESI+): 509,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,26 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,29 (d, J=9Hz, 1H), 7,13 (d, J=8Hz, 1H), 7,06 (t, J=9Hz, 1H), 6,97 (d, J=8Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,54 (q, J=7Hz, 2H), 2,07 (m ancho, 2H), 1,87 (m ancho, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,12 (m, 4H).

5 Ejemplo 1521. (2-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-fenoxi)-acetonitrilo

10 Análogamente al ejemplo 1513, el producto se preparó a partir de [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-acetonitrilo y 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona. El producto se aisló como una espuma amarilla (50 mg, 48%). mp: 235-238 °C, MS(ESI+): 539,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,26 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,29 (d, J=9Hz, 1H), 7,13 (d, J=8Hz, 1H), 7,06 (t, J=9Hz, 1H), 6,97 (d, J=8Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,54 (q, 7Hz, 2H), 2,07 (m ancho, 2H), 1,87 (m ancho, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,12 (m, 4H).

15 Ejemplo 1522. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

20 Análogamente al ejemplo 1513, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamina. El producto se aisló como una espuma blanca (30 mg, 28%). MS(ESI+): 616 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,55 (d, J=8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J=8Hz, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,76-7,70 (m, 14H), 2,69-2,52 (m, 6H).

25 Ejemplo 1523. 5-cloro-N(2)-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

30 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il)-amina y 8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamina. El producto se aisló como una espuma de color blanquecino (23 mg, 22%). MS(ESI+): 624 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,29 (d, J=9Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,53 (d, J=9Hz, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,91 (m, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,73 (t, J=5Hz, 4H), 3,17 (t, J=4Hz, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,70 (m, 6H), 2,56-2,51 (m, 6H).

Ejemplo 1524. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida

35 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamina. El producto se aisló como una espuma de color blanquecino (10 mg, 9%). MS(ESI+): 566 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 11,02 (s, 1H), 8,69 (d, J=8Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,09 (t, 8Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (d, J=4Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (t, J=4,5, 4H), 3,05 (d, J=5Hz, 3H), 2,88 (s ancho, 2H), 2,79 (s ancho, 2H), 2,71 (s ancho, 6H), 2,56 (m, 2H), 2,52 (m, 4H).

Ejemplo 1525. 2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

45 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-morfolin-4-il-etanona. El producto se aisló como un sólido de color blanquecino (60 mg, 55%). MS(ESI+): 630,6 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,36 (s, 1H), 8,54 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, J=8Hz, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 7H), 3,67 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,76 (s, 8H), 2,68 (m, 5H).

Ejemplo 1526. 2-{7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il}-1-morfolin-4-il-etanona

55 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-morfolin-4-il-etanona. El producto se aisló como cristales blancos (60 mg, 56%). mp: 189-191 °C, MS(ESI+): 638,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,27 (d, J=8Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,52 (d, J=8Hz, 1H), 3,93-3,88 (m, 10H), 3,74-3,67 (m, 8H), 3,29 (s, 2H), 3,16 (t, J=5Hz, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,69 (m, 4H).

Ejemplo 1527. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

65 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-

morfolin-4-il-etanona. El producto se aisló como un sólido de color blanco (20 mg, 20%). mp: 163 °C (125 blando), MS(ESI+): 582,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1 H), 6,65 (s, 1H), 6,57 (d, J=8Hz, 1 H), 6,33 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,46 (t, J=8Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74-3,67 (m, 9H), 3,30 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,89 (m, 6H), 2,69 (m, 5H), 2,53 (d, J=7Hz, 1H), 2,28 (d, J=7Hz, 1H), 1,67 (d, J=7Hz, 1H).

5 Ejemplo 1528. N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

10 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-morfolio-4-il-etanona. El producto se aisló como una espuma amarilla pálida (78 mg, 71%). MS(ESI+): 622,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,41 (d, J=7Hz, 2H), 4,47 (t, J=8Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (t, J=5Hz, 4H), 3,09 (s, 1H), 2,89 (s ancho, 5H), 2,71 (s ancho, 6H), 2,57-2,52 (m, 7H), 2,27 (d, J=9Hz, 1H).

15 Ejemplo 1529. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

20 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y 8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamina. El producto se aisló como una espuma blanca (15 mg, 13%). MS(ESI+): 568 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,55 (d, J=8Hz, 1 H), 6,32 (s, 2H), 5,56 (s ancho, 1H), 5,29 (s ancho, 1H), 4,47 (t, J=8Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (t, J=4,5Hz, 4H), 3,09 (s, 1 H), 2,89 (s ancho, 5H), 2,71 (s ancho, 6H), 2,57-2,52 (m, 7H), 2,27 (d, J=9Hz, 1H).

25 Ejemplo 1530. 2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

30 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2, 4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol. El producto se aisló como un sólido de color blanco (8 g, 58%), mp: 149,5-151,5 °C, MS(ESI+): 547 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J=8Hz, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,77-2,69 (m, 15H).

35 Ejemplo 1531. N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

40 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol. El producto se aisló como una espuma blanca (34 mg, 36%). MS(ESI+): 539 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,36 (d, J=8Hz, 1H), 5,25 (s ancho, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (t, J=5Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,74-2,69 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,40 (m, 4H).

45 Ejemplo 1532. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

50 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol. El producto se aisló como una espuma blanca (35 mg, 42%). MS(ESI+): 499 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,47 (t, J=8Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,63 (d, 5H), 3,09 (s, 1 H), 2,89-2,69 (m, 20H), 2,53 (d, J=9Hz, 1H), 2,28 (d, J=9Hz, 1H), 1,67 (d, J=9Hz, 1H).

55 Ejemplo 1533. N-((1R,2R)-2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida

60 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de N-[(1 R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida y 8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamina. El producto se aisló como una espuma blanca (28 mg, 19%). MS(ESI+): 608 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,34 (d, J=8Hz, 1H), 5,26 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (t, 5Hz, 4H), 3,27 (m, 1H), 2,90 9m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,71 (m, 6H), 2,59 (m, 2H), 2,57 (s ancho, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,39 (m, 4H).

65 Ejemplo 1534. 5-cloro-N(2)-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-N(4)-[2-propano-2-sulfonil]-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

5 (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina (100 mg, 0,289 mmol) y 8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamina (92,6 mg, 0,303 mmol) y 100µL de 4M de HCl en dioxano (9:1, 1,4-dioxano:cloruro de hidrógeno) en 4 mL de 2-metoxietanol se calentaron en un tubo sellado a 120 °C durante toda la noche. La reacción se extrajo con DCM y se lavó con bicarbonato seguido de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió en sistema flash ISCO (0-15% MeOH:DCM). Las fracciones deseadas se concentraron y el producto se recogió como una espuma a partir de una pequeña cantidad de DCM (65 mg, 37%). MS(ESI+): 615 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,53 (s, 1H), 8,58 (d, J=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J=8Hz, 1H), 7,62 (t, J=8Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (t, J=4Hz, 4H), 3,27 (m, 1H), 2,88 (s ancho, 2H), 2,73-2,69 (m, 8H), 2,58 (m, 2H), 2,52 (s ancho, 4H), 1,70 (s ancho, 1 H), 1,33 (d, J=7Hz, 6H).

10 Ejemplo 1535. 2-(7-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol

15 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol. El producto se aisló como una espuma blanca (58 mg, 61%). MS(ESI+): 546,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,23 (s, 1H), 8,58 (d, J=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J=8Hz, 1H), 7,62 (t, J=7Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (t, J=5Hz, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 8H), 1,34 (d, J=7Hz, 6H).

20 Ejemplo 1536. 2-(7-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-morfolin-4-il-etanona

25 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-morfolin-4-il-etanona. El producto se aisló como una espuma blanca (65 mg, 60%). mp: 100 °C, MS(ESI+): 629,6 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,53 (s, 1H), 8,57 (d, J = 9Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J=8Hz, 1H), 7,62 (t, J=8Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 8H), 3,67 (d, 2H), 3,30 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 6H), 1,33 (d, J=7Hz, 6H).

30 Ejemplo 1537. 5-cloro-N-(4)-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N(2)-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

35 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de N(1)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N(4),N(4)-dimetil-benceno-1,4-diamina y 8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamina. El producto se aisló como una espuma amarilla clara (40 mg, 22%). mp: 115 °C (cristal @ 75) MS(ESI+): 582 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (t, J=5Hz, 4H), 2,99 (s, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,70 (t, J=7Hz, 6H), 2,56 (m, 2H), 2,51 (m, 4H).

40 Ejemplo 1538. 2-(5-cloro-2-{8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

45 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2, 4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-(4-metil-piperazina-1-il)-etanona. El producto se aisló como una espuma blanca (40 mg, 36%). mp: ~140 °C (cristal 100), MS(ESI+): 643,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (d, J=8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J=8Hz, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,76 (s, 8H), 2,70 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

50 Ejemplo 1539. (1S,2S,3R,4R)-3-(5-cloro-2-{8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazina-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

55 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-(4-metil-piperazina-1-il)-etanona. El producto se aisló como una espuma blanca (38 mg, 32%). mp: 190 °C (cristal 140), MS(ESI+): 595,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57 (d, J=8Hz, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,46 (t, J=9Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,89 (s, 5H), 2,68 (s, 4H), 2,53 (d, J=8Hz, 1H), 2,46 (m, 2h), 2,41 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (d, J=8Hz, 1H), 1,67 (d, J=9Hz, 1H), 1,27 (s, 1H).

60 Ejemplo 1540. 2-{7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-(4-metil-piperazina-1-il)-etanona

65 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de N(1)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-2-metoxi-N(4),N(4)-dimetil-benceno-1,4-diamina y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-(4-metil-piperazina-1-il)-etanona. El producto se aisló como una espuma gris (50 mg, 43%). mp: 145 °C (cristal @ 83),

MS(ESI+): 609,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

5 Ejemplo 1541. 2-(7-{5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-(4-metil-piperazina-1-il)-etanona

10 Análogamente al ejemplo 1503, el producto se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-1-(4-metil-piperazina-1-il)-etanona. El producto se aisló como una espuma de color blanquecino (20 mg, 18%). mp: 170 °C (cristal 105), MS(ESI+): 642,5 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,52 (s, 1H), 8,57 (d, J=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J=9Hz, 1H), 7,62 (t, J=8Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,33 (d, J=7Hz, 6H).

15 Ejemplo 1542. Amino-ácido acético 2-(7-{5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-il)-éster etílico

20 2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,183 mmol) y N-α-(tert-butoxicarbonil)glicina (32 mg, 0,183 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno seco (2,00 mL, 31,2 mmol) y se añadió una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,02 mmol) y se agitó durante 20 minutos. Posteriormente se añadió N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (37,7 mg, 0,183 mmol) y la reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró para eliminar el ppt de la urea. El filtrado se concentró sobre Celite. Columna de flash ISCO 0-8% de MeOH:DCM. Las fracciones del producto se concentraron como un sólido de color blanco. El producto Boc protegido se calentó a reflujo en DCM con 50 µL de TFA. Después de 3 horas, la reacción se desactivó y se añadió 500 µL de TFA más. La reacción se concentró a sequedad. El residuo se trituró en H₂O y se filtró. Se eliminó un sólido de color blanco que contenía un producto no deseado y se liofilizó el filtrado. El sólido de color blanco resultante mostró 4 sales de TFA mediante NMR. También contenía una pequeña cantidad (8%) de material de partida. El sólido se extrajo y se convirtió en base libre con bicarbonato/DCM. La capa orgánica se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa. El producto se trató de nuevo usando bicarbonato/DCM. El producto se aisló como una espuma blanca (40 mg, 36%). mp: 77-79 °C, MS(ESI+): 604 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,36 (s, 1H), 8,55 (d, J=8Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, J=8Hz, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,30 (t, J=7Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,87-2,83 (m, 4H), 2,77-2,71 (m, 13H).

35 Ejemplo 1543. 2-(7-{5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol

40 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-amina y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol. El producto se aisló como una espuma de color amarillo claro (40 mg, 43%). mp: 110 °C, MS(ESI+): 573 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,44 (s, 1H), 8,55 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, J=8Hz, 1H), 7,56 (t, J=8Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,28 (t, J=5Hz, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,74-2,69 (m, 8H), 1,80 (m, 4H).

45 Ejemplo 1544. (S)-2-amino-3-metil-ácido butírico 2-(7-{5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-éster etílico

50 Análogamente al ejemplo 1542, el producto se preparó a partir de [A] 2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y N-(tert-butoxicarbonil)-L-valina. El producto se aisló como una espuma de color amarillo pálido (65 mg, 45%). 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,36 (s, 1H), 8,55 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, J=8Hz, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,33 (d, J=5Hz, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 13H), 2,10 (m, 1H), 1,01 (d, J=7Hz, 3H), 0,95 (d, J=7Hz, 3H).

55 Ejemplo 1545. Éster de mono ácido fosfórico-2-(7-{5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etil

60 2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (100 mg, 0,183 mmol) se suspendió en ácido fosfórico, éster trimetílico (3,00 mL, 25,6 mmol). Bajo nitrógeno, se añadió cloruro de fosforilo (27,3 µL, 0,292 mmol;) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los intentos de extraer el producto de la capa acuosa con DCM y EtOAc fallaron, aunque se eliminó el material de inicio restante de la mezcla de reacción. La capa acuosa se liofilizó durante la noche para obtener un aceite claro e incoloro (sobre todo ácido fosfórico o sus derivados). Esta se cromatografió mediante sistema HPLC de GIIson en H₂O (15-50%). Las fracciones deseadas se recogieron y se volvieron a liofilizar para

65

obtener el producto como una sal de TFA (85 mg, 74%). mp: 135-139 °C, MS(ESI+): 627 (M+H), 19F-NMR: mostró sal de TFA, 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,32 (s, 1 H), 8,42 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (d, J=8Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,38 (t, J= 7,5Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,21 (s ancho, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 2,64 (s, 6H).

5 Ejemplo 1546. Ácido propanoico 2-(7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-éster etílico

10 2-[5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (80,0 mg, 0,146 mmol) se agitó en cloruro de metileno (1,60 mL, 25,0 mmol) con trietilamina (30,6 mL, 0,219 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió rápidamente cloruro de propanoilo (12,7 µL, 0,146 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se completó tras agitarse durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato y se extrajo con XS DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se cromatografió mediante sistema de flash ISCO (0-10% MeOH:DCM). Las fracciones deseadas se concentraron y el producto se obtuvo como una espuma a partir de una pequeña cantidad de DCM (35 mg, 40%). mp: 40 °C suavizado, 60-70 cristal, MS(ESI+): 603 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J=8Hz, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,25 (t, J=6Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,83 (t, J=6Hz, 2H), 2,76-2,72 (m, 12H), 2,36 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,17 (t, J= 7,5, 3H).

20 Ejemplo 1547. 2-[5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

25 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 1-(7-amino-8-metoxi-1,2, 4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol. El producto se aisló como agujas de color blanquecino (60 mg, 62%). mp: 183-185 °C, MS(ESI+): 561 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,55 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J=8Hz, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 2,86-2,52 (m, 15H), 1,18 (d, J=6Hz, 3H).

30 Ejemplo 1548. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

35 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol. El producto se aisló como una espuma tostada (55 mg, 53%). mp: 120 °C, MS(ESI+): 513 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,47 (t, J=8Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,09 (s, 1H), 2,89-2,87 (m, 7H), 2,63 (m, 2H), 2,53 (d, 2H), 2,28 (d, J=10Hz, 2H), 1,67 (d, J=8Hz, 1H), 1,17 (d, J=6Hz, 3H).

40 Ejemplo 1549. 2-[5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ácido benzoico 2-metoxi-éster etílico

45 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol. El disolvente 2-metoxietanol reaccionó con la benzamida dando lugar al producto (40 mg, 37%). mp: 125-131 °C, MS(ESI+): 542 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,03 (s, 1H), 8,85 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,53 (t, J= 8,1Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,11 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,55 (t, J= 8,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,69 (m, 6H).

50 Ejemplo 1550. 2-[5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ácido benzoico 2-metoxi-éster etílico

55 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol. El disolvente 2-metoxietanol reaccionó con la benzamida dando lugar al producto (28 mg, 25%). mp: 100 °C, MS(ESI+): 556 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 11,03 (s, 1 H), 8,86 (d, J=8,6Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,53 (t, J=8,1Hz, 1 H), 7,49 (s, 2H), 7,11 (t, J=7,2Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,55 (t, J=8,6Hz, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,79 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 6H), 2,62 (m, 2H), 2,61 (d, J=10Hz, 1H), 2,27 (t, J=9Hz, 1H), 1,17 (d, J=6Hz, 3H).

60 Ejemplo 1551. 1-(2-[5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

65 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 2-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-etanol y {2-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina. El producto se aisló como una espuma blanca (25 mg, 22%). MS(ESI+): 589 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, J=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (d, J=8Hz, 1H), 7,55 (m, 2H),

7,25 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,65 (t, J=9Hz, 2H), 3,42 (m, 3H), 3,41 (d, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 8H), 1,97 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

5 Ejemplo 1552. 1-(2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

10 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol y {2-[3-(tert-butil-dimetil 1-silanilo)xi]-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina. El producto se aisló como un sólido de color blanco (70 mg, 61%). mp: 199-202 °C, MS(ESI+): 603 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, J=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (d, J=8Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,43 (m, 3H), 2,89-2,52 (m, 9H), 2,26 (t, J=9Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,87 (m, 1 H), 1,17 (d, J=6Hz, 3H).

15 Ejemplo 1553. 1-(7-{5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol

20 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-amina. El producto se aisló como una espuma amarilla (75 mg, 67%). MS(ESI+): 587 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,44 (s, 1H), 8,55 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, J=8Hz, 1H), 7,56 (t, J=8Hz, 1 H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,92-2,52 (m, 10H), 2,27 (t, J=9Hz, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,17 (d, J=6Hz, 3H).

25 Ejemplo 1554. (R)-1-(2-{5-cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

30 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de (S)-1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol y {2-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina. El producto se aisló como una espuma de color blanquecino (55 mg, 47%). MS(ESI+): 603 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J=8Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,25 (t, J=8Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,42 (m, 3H), 3,31 (d, 1H), 2,91-2,52 (m, 10H), 2,27 (m, 1H), 1,17 (d, J=6Hz, 3H).

35 Ejemplo 1555. (S)-1-(2-{5-cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

40 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de (S)-1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol y {2-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina. El producto se aisló como una espuma de color blanquecino (55 mg, 46%). MS(ESI+): 603 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J=8Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,25 (t, J=8Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,42 (m, 3H), 3,31 (d, 1H), 2,91-2,52 (m, 10H), 2,27 (m, 1H), 1,17 (d, J=6Hz, 3H).

45 Ejemplo 1556. (S)-1-(2-{5-cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

50 Análogamente al ejemplo 15N34, el producto se preparó a partir de (R)-1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol y {2-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina. El producto se aisló como un sólido de color blanco (35 mg, 29%). mp: 199-201 °C MS(ESI+): 603 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J=8Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,25 (t, J=8Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,42 (m, 3H), 3,31 (d, 1H), 2,91-2,52 (m, 10H), 2,27 (m, 1H), 1,17 (d, J=6Hz, 3H).

55 Ejemplo 1557. (R)-1-(2-{5-cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

60 Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de (R)-1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol y {2-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)xi]-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina. El producto se aisló como un sólido de color blanco (35 mg, 29%). mp: 197-199 °C, MS(ESI+): 603 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J=8Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,25 (t, J=8Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,42 (m, 3H), 3,31 (d, 1H), 2,91-2,52 (m, 10H), 2,27 (m, 1H), 1,17 (d, J=6Hz, 3H).

65 Ejemplo 1558. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y (S)-1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol. El producto se aisló como una espuma de color blanquecino (72 mg, 70%). MS: 513 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,47 (t, J=8Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,88 (m, 8H), 2,62 (s ancho, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,66 (d, J=8,5Hz, 1 H), 1,16 (d, J=6Hz, 3H).

Ejemplo 1559. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y (R)-1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-propano-2-ol. El producto se aisló como un sólido de color blanquecino (65 mg, 63%). MS(ESI+): 513 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,22 (s, 1 H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,66 (s, 1 H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,47 (t, J=8Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,88 (m, 8H), 2,62 (s ancho, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,66 (d, J=8,5Hz, 1H), 1,16 (d, J=6Hz, 3H).

Ejemplo 1560. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico y 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-2-metil-propano-2-ol. El producto se aisló como una espuma blanca (68 mg, 64%). MS(ESI+): 527 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57 (d, J=9Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,63 (s ancho, 1H), 5,32 (s ancho, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,88-2,82 (m, 10H), 2,54-2,49 (m, 3H), 2,28 (d, J=9Hz, 1H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 1561. (R)-1-(2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-2-metil-propano-2-ol y {2-[(R)-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina. El producto se aisló como un sólido de color blanco (58 mg, 47%). mp: 205-206 °C, MS(ESI+): 617 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, J=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,60 (s ancho, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,42 (q, 6Hz, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 8H), 2,48 (s, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 1562. (S)-1-(2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidina-3-ol

Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-2-metil-propano-2-ol y {2-[(S)-3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina. El producto se aisló como un sólido de color blanco (80 mg, 65%). mp: 204-205 °C, MS(ESI+): 617 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (d, J=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,60 (s ancho, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,42 (q, 6Hz, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 8H), 2,48 (s, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,88 (m, 1 H), 1,57 (s, 6H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 1563. 2-{5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

Análogamente al ejemplo 1534, el producto se preparó a partir de 1-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina-3-il)-2-metil-propano-2-ol y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. El producto se aisló como un sólido de color blanco (61 mg, 53%). mp: 188-189 °C, MS(ESI+): 575 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃,400MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,54 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J=8Hz, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 2,88-2,76 (m, 15H), 2,49 (s, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 1571. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó análogamente a la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico para producir un sólido de color blanquecino, (64%). mp 233 °C; LCMS: m/z = 481,06 (M+H+), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,33 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,12 (m, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 1572. 3-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó análogamente a la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico para producir un sólido de color naranja (11%). LCMS: m/z = 485,08 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1 H), 8,05 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,11 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 2,93 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 1573. 7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona

El compuesto del título se preparó análogamente a la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina para producir un sólido de color amarillo claro (71%). LCMS: m/z = 537,23 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 8,7, 2,2 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 1574. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

4a) Una oxima de 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona se preparó a través de un procedimiento similar al descrito en la patente WO 2005066165 al reaccionar 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona como material de partida para producir un sólido de color marrón, (99%). LCMS: m/z = 235,17 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,52 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).

4b) 5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se preparó a través de un procedimiento similar al descrito en la patente WO 2005066165 al reaccionar 4,4-dimetil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona oxima. LCMS: m/z = 235,17 (M+H+), 1HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (m, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,72 (bs, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,45 (s, 6H).

4c) 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se preparó análogamente a la preparación de 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona usando 5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona como material de partida (98%). LCMS: m/z = 205,06 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,11 (bs, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 3,74 (bs, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

4d) El compuesto del título se preparó análogamente a la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (48%). LCMS: m/z = 483,24 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,57 (m, 1H), 2,93 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 1575. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida

El compuesto se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida para producir un sólido de color amarillo (12%). LCMS: m/z = 497,15 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 6,88 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,51 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,14 (m, 3H).

Ejemplo 1576. 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

6a) 1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se preparó análogamente a la preparación de 1,5,5-trimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona usando 5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona como material de partida para producir un sólido de color amarillo (65%). mp 83 °C; LCMS: m/z = 263,05 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,91 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,38 (m, 3H).

6b) Un procedimiento similar al que se utilizó para preparar 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó para preparar 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona, un sólido de color

blanquecino (95%). mp 143 °C; LCMS: m/z = 233,09 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,60 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,28 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,32 (m, 9H).

5 6c) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida para producir un sólido de color amarillo (38%). LCMS: m/z = 511,18 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,14 (m, 5H), 3,54 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,06 (m, 3H).

10 Ejemplo 1577. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-benzamida

15 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-benzamida para producir un sólido de color blanquecino (2,4%). LCMS: m/z = 465,15 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,23 (bs, 1H), 5,81 (bs, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).

20 Ejemplo 1578. {2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo

25 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetonitrilo para producir un sólido de color amarillo. LCMS: m/z = 463,13 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,13 (m, 6H), 4,90 (s, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).

30 Ejemplo 1579. 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida

35 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-3-fluoro-benzamida para producir un sólido de color amarillo (6,3%). LCMS: m/z = 525,19 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,24 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,02 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,28 (m, 3H), 1,18 (m, 3H).

40 Ejemplo 1580. {2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo

45 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetonitrilo para producir un sólido de color blanquecino (3,3%). mp 253 °C; LCMS: m/z = 491,16 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,31 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,24 (t, 3H).

50 Ejemplo 1581. 2-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

55 11a) Un procedimiento similar al que se utilizó para preparar 1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó para preparar 1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona, un sólido de color amarillo claro (58%). mp 127 °C; LCMS: m/z = 263,05 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,81 (m, 4H), 3,48 (d, 3H, J = 1,0 Hz), 2,33 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,40 (s, 6H).

60 11b) Un procedimiento similar al que se utilizó para preparar 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó para preparar 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona, un sólido de color blanquecino (99%). mp 119 °C; LCMS: m/z = 263,04 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,94 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,69 (m, 5H), 3,42 (d, 3H, J = 1,0 Hz), 2,28 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,29 (m, 7H).

65 11c) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida para producir un sólido de color amarillo (26%). mp 222 °C; LCMS: m/z = 541,18 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (m, 6H), 6,54 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,95 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,25 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 1582. 2-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-fenoxi)-acetoniitrilo

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetoniitrilo para producir un sólido de color blanquecino, (43%). mp 255 °C; LCMS: m/z = 521,20 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,11 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 1583. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico para producir un sólido de color blanquecino (44%). LCMS: m/z = 525,22 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,27 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,03 (m, 2H), 5,97 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,38 (d, 3H, J = 5,6 Hz), 3,06 (bs, 1H), 2,89 (bs, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,33 (bs, 6H).

Ejemplo 1584. 8-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina para producir un sólido de color blanquecino (51%). LCMS: m/z = 581,26 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (dd, 1H, J = 8,8, 1,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,78 (m, 1H), 7,60 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,89 (m, 8H), 3,88 (m, 3H), 3,28 (d, 3H, J = 1,8 Hz), 2,17 (m, 4H), 1,32 (m, 6H).

Ejemplo 1585. 2-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-N-metil-benzamida

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida para producir un sólido de color amarillo claro (2,4%). LCMS: m/z = 523,17 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (bs, 1H), 8,55 (d, 3H, J = 8,6 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,82 (bs, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,01 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,31 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,31 (m, 6H).

Ejemplo 1586. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico para producir un sólido de color blanco (20%). LCMS: m/z = 495,23 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, 3H, J = 0,76 Hz), 7,66 (bs, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,30 (m, 2H), 6,17 (bs, 1H), 5,97 (bs, 1H), 4,33 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,81 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,51 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,27 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,62 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 1,30 (m, 9H).

Ejemplo 1587. 8-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina para producir un sólido de color blanquecino (65%). LCMS: m/z = 551,27 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,74 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,21 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 1588. 2-[5-cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

18a) Un procedimiento similar al que se utilizó para preparar 1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó para preparar 1-isopropil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, un sólido de color naranja (51%). mp 110 °C; LCMS: m/z = 277,05 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (dd, 1H, J = 8,9, 2,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,76 (m, 1H), 2,27 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,04 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

18b) Un procedimiento similar al que se utilizó para preparar 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó para preparar 8-amino-1-isopropil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, un sólido de color blanquecino (99%). LCMS: m/z = 247,06 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 8,3, 2,5 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 4,66 (m, 1H), 3,67 (bs, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,49 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,05 (d, 3H, J = 7,3 Hz). 18c) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-isopropil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida para producir un sólido de color amarillo claro (9,6%). LCMS: m/z = 525,22 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,18 (m, 6H), 4,50 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,18 (s, 3H), 0,86 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 1589. 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida para producir un sólido de color blanquecino (2,8%). LCMS: m/z = 493,22 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (m, 5H), 3,56 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,98 (m, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 1,06 (m, 3H).

Ejemplo 1590. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al que se utilizó en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-isopropil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico para producir un sólido de color blanquecino (67%). mp 195 °C; LCMS: m/z = 509,27 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,23 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,85 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 2,66 (s, 3H), 2,47 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,31 (m, 1H), 2,15 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,45 (m, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 0,99 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 1591. 8-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-isopropil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al que se utilizó en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-isopropil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina para producir un sólido de color blanquecino (26%). mp 231 °C; LCMS: m/z = 565,57 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,06 (s, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,48 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,43 (m, 6H), 1,36 (s, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,02 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 1592. 2-[5-cloro-2-(1-isobutil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

22a) Un procedimiento similar al que se utilizó para preparar 1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó para preparar 1-isobutil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, un sólido de color amarillo (55%). mp 106 °C; LCMS: m/z = 291,13 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,53 (bs, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,05 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

22b) Un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de 8-amino-1-isobutil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, un sólido de color amarillo. LCMS: m/z = 261,13 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,62 (bs, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,37 (bs, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

22c) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-isobutil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida para producir un sólido de color amarillo (21 %). mp 289 °C; LCMS: m/z = 539,54 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,43 (d, 1H, J

= 7,3 Hz), 7,29 (m, 3H), 7,18 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 3,35 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,28 (m, 3H), 1,98 (m, 3H), 1,31 (m, 7H), 0,95 (d, 6H, J = 5,8 Hz).

5 Ejemplo 1593. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-isobutil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

10 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-isobutil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico para producir un sólido de color blanco (25%). LCMS: m/z = 523,54 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,32 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,51 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,36 (m, 4H), 2,03 (m, 3H), 1,63 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 1,27 (m, 1 H), 1,00 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

15 Ejemplo 1594. 8-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-isobutil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

20 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-isobutil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina para producir un sólido incoloro (9%). LCMS: m/z = 579,59 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 7,67 (bs, 1H), 7,62 (bs, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,55 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 8,8, 1,5 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,90 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,36 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 0,97 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

25 Ejemplo 1595. 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

30 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida para producir un sólido de color blanquecino, 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (50%). LCMS: m/z = 543,51 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,49 (s, 1 H), 8,52 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,34 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,35 (s, 2H), 1,16 (m, 3H).

35 Ejemplo 1596. 2-[2-(1-acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

40 26a) Un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 5,5-dimetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina se utilizó en la preparación de 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina, un sólido de color marrón (84%). LCMS: m/z = 221,17 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,93 (bs, 1H), 3,09 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

45 26b) 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (0,874 g, 0,00397 mol), anhídrido acético (8,418 mL) y acetonitrilo (10 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y, posteriormente, se calentó a 60 °C durante 2 días. La mezcla se concentró bajo presión reducida, luego se purificó mediante cromatografía de fase normal eluyendo con un 10% a un 50% de acetato de etilo en hexano para producir un aceite amarillo, 1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona (1,04 g, 61%). LCMS: m/z = 263,25 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (m, 1H), 7,98 (m, 1 H), 7,65 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 4,82 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,24 (m, 1 H), 1,95 (s, 3H), 1,81 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,56 (m, 6H), 1,28 (m, 1H).

50 26c) Un procedimiento similar al que se utilizó para preparar 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó para preparar 1-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona, un sólido de color blanco (95%). mp 168 °C; LCMS: m/z = 233,23 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,60 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,67 (bs, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

60 26d) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 1-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida para producir un sólido de color amarillo (43%). LCMS: m/z = 511,47 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (bs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,85 (bs, 1H), 4,62 (m, 1H), 2,97 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,41 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

65

Ejemplo 1597. 3-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

5 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico para producir un sólido de color amarillo claro (6,7%). LCMS: m/z = 499,46 (M+H⁺), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,74 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,36 (m, 6H), 1,21 (m, 3H).

10 Ejemplo 1598. 1-{8-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-1-il}-etanona

15 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 1-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina para producir un sólido de color blanquecino (93%). LCMS: m/z = 551,54 (M+H⁺), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,32 (m, 2H), 6,53 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,89 (m, 7H), 3,17 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

20 Ejemplo 1599. 2-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

25 29^a) Utilizando 1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 5,5-dimetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina se utilizó en la preparación de 1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina, un aceite naranja (91%). LCMS: m/z = 279,24 (M+H⁺), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,39 (d, 3H, J = 1,5 Hz), 3,01 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,43 (d, 6H, J = 1,3 Hz).

30 29^b) Utilizando 1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina como material de partida un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de 1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina, un aceite marrón (98%). LCMS: m/z = 249,27(M+H⁺), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 6,38 (s, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,52 (bs, 2H), 3,37 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).

35 29^c) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de 1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida para producir un sólido de color amarillo claro (23%). LCMS: m/z = 527,49 (M+H⁺), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,18 (m, 6H), 6,86 (bs, 1H), 6,74 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,47 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,93 (d, 3H, J= 4,6 Hz), 2,73 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).

45 Ejemplo 1600. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

50 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo claro (62%). LCMS: m/z = 511,53 (M+H⁺), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,29 (m, 2H), 6,19 (bs, 1H), 5,91 (bs, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,36 (m, 5H), 3,03 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,50 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,26 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 1601. 5-cloro-N*2*-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

55 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo (33%). LCMS: m/z = 567,56 (M+H⁺), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 3,91 (m, 7H), 3,56 (m, 2H), 3,34 (m, 5H), 3,16 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,42 (s, 6H).

60 Ejemplo 1602. 2-[2-(1-acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

65 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo (47%). LCMS: m/z = 535,48 (M+H⁺), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,62 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

Ejemplo 1603. 2-{5-cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida

5 33a) 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (0,837 g, 3,80 mmol), piridina (0,408 mL, 5,04 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (14,4 mg, 0,118 mmol) se disolvieron en anhido 1,2-dicloroetano (9,0 mL) antes de añadir cloruro de cloroacetilo (.403 mL, 5,07 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se lavó en orden con 1 N de HCl, agua, solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituroó con éter (6 mL x 2) para producir un sólido marrón crudo, 2-cloro-1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona. LCMS: m/z = 297,42 (M+H+).

15 33b) 2-cloro-1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona (0,494 g, 0,00166 mol), pirrolidina (0,310 mL, 0,00371 mol) y N,N-dimetilformamida (5,0 mL, 0,064 mol) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua y, posteriormente, con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituroó con éter para producir un sólido naranja crudo, 1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona. LCMS: m/z = 332,33 (M+H+).

20 33c) Utilizando 1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de 1-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona, un sólido de color naranja. LCMS: m/z = 302,33 (M+H+).

25 33d) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color naranja (26%). LCMS: m/z = 580,45 (M+H+), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (bs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,95 (d, 3H, J = 4,8Hz), 2,53 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,71 (m, 5H), 1,46 (m, 1H), 1,13 (s, 3H).

30 Ejemplo 1604. 2-{5-cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

35 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo claro (16%). LCMS: m/z = 604,24 (M+H+), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (bs, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,28 (m, 4H), 6,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,66 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,47 (m, 6H), 2,17 (m, 2H), 1,70 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

40 Ejemplo 1605. 2-{5-cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida; sal de TFA

45 35a) 1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (0,508 g, 0,00153 mol), 1,00 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (7,7 mL; Acros) y tetrahidrofurano anhido (12,4 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se calentaron a 70 °C durante 6,5 horas. Se añadió HCl concentrado gota a gota hasta que la evolución de gas se detuvo. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, luego se añadió 5 mL más de HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla fue 1. La reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. La reacción se retiró del calor y se añadió 10 N de NaOH (6 mL) hasta que el pH de la mezcla fue 7-8 Se añadió Na₂CO₃ hasta que el pH de la solución fue 11. La solución se extrajo en dos ocasiones en DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite marrón crudo, 5,5-dimetil-8-nitro-1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina. LCMS: m/z = 332,35 (M+H+).

55 29b) Utilizando 5,5-dimetil-8-nitro-1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de 5,5-dimetil-1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina, un aceite marrón. LCMS: m/z = 288,17 (M+H+), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, 3H, J = 8,3 Hz), 6,63 (bs, 1H), 6,32 (m, 1H), 3,67 (m, 3H), 3,14 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,13 (m, 5H), 1,72 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,31 (s, 6H).

60 35c) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo (2,5%). LCMS: m/z = 566,22 (M+H+), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,16 (bs, 1H), 11,88 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (m, 4H), 6,98 (d, 1H, J=8,3 Hz), 3,59 (m, 2H), 3,00 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,86 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

65

Ejemplo 1606. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico, sal de TFA

5 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color marrón claro (68%). LCMS: m/z = 550,29 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,15 (s, 1H), 10,71 (bs, 1H), 9,57 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,24 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,82 (bs, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,02 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,71 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 2,45 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,73 (m, 6H), 1,35 (d, 6H, J = 10,4 Hz), 1,06 (s, 1 H), 0,87 (s, 1H).

10 Ejemplo 1607. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

15 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color marrón claro. LCMS: m/z = 564,51 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) (mezcla de rotámeros) δ 7,86 (m, 3,7H), 7,51 (m, 3,3H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (m, 2,3H), 7,27 (m, 2,2H), 7,19 (m, 1,5H), 7,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,55 (s, 1,3H), 6,33 (m, 3,4H), 6,23 (m, 1,4H), 6,02 (m, 3,3H), 4,74 (m, 2,7H), 4,32 (m, 2,4H), 3,55 (m, 2,3H), 3,05 (s, 2,7H), 2,68 (m, 20H), 2,22 (m, 5,2H), 1,60 (m, 19,8H), 1,42 (s, 7H), 1,22 (s, 6,9H).

20 Ejemplo 1608. 2-[2-(1-acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3,5-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

25 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color blanquecino (30%). LCMS: m/z = 529,22 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,08 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,00 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,50 (t, 1H, J = 12,4 Hz), 2,13 (m, 1H), 1,71 (m, 5H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

30 Ejemplo 1609. 2-[5-cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA

35 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color marrón (29%). LCMS: m/z = 590,24 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,78 (s, 1H), 11,67 (bs, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,98 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,22 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,87 (m, 9H), 2,24 (m, 1H), 2,03 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 1610. 5-cloro-N²*-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-il]-N⁴*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina, sal de TFA

40 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo (44%). mp 160 °C; LCMS: m/z = 606,33 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,29 (m, 3H), 3,22 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).

45 Ejemplo 1611. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

50 41a) Utilizando 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de 5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina, un sólido de color marrón (96%). LCMS: m/z = 191,06 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,25 (dd, 1H, J = 8,3, 2,5 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 3,49 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

55 41b) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo (38%). LCMS: m/z = 469,19 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,91 (bs, 1H), 10,85 (bs, 3H), 9,64 (bs, 1H), 8,39 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,20 (m, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

60 Ejemplo 1612. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA

65 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo (37%). LCMS: m/z = 493,19 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,88 (bs, 1H), 10,74 (bs, 3H), 9,59 (bs, 1H), 8,91 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,15 (m, 2H), 4,15 (bs, 2H), 3,40 (bs, 2H), 2,17 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 1613. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico, sal de TFA

5 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo (57%). LCMS: m/z = 453,22 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,53 (bs, 1 H), 9,12 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,32 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,56 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 1,41 (d, 6H, J = 2,8 Hz).

10 Ejemplo 1614. 5-cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

15 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color amarillo (74%) mp 231 °C; LCMS: m/z = 509,25 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,81 (bs, 1H), 10,90 (bs, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,73 (s, 1H), 3,96 (m, 7H), 3,33 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,44 (s, 6H).

20 Ejemplo 1615. 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

25 El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color blanquecino, (37%). mp 291 °C; LCMS: m/z = 529,21 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,86 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,19 (m, 3H).

Ejemplo 1616. 2-(5-cloro-2-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida

30 46a) 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina (0,519 g, 2,36 mmol), piridina (0,420 mL, 5,19 mmol), 4-dimetilaminopiridina (21 mg, 0,17 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (8,5 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo. Se añadió cloruro de α-ftalimidoacetilo (1,105 g, 4,942 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de fase normal para producir un sólido de color amarillo, 2-[2-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-1-il)-2-oxo-etil]-isoindol-1,3-diona (55%) LCMS: m/z = 408,11 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 4,74 (m, 1H), 4,55 (d, 1H, J = 16,9), 4,55 (d, 1H, J = 16,7), 2,68 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,51 (m, 6H), 1,26 (m, 1H).

35 46b) Utilizando 2-[2-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-1-il)-2-oxo-etil]-isoindol-1,3-diona como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de 2-[2-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-1-il)-2-oxo-etil]-isoindol-1,3-diona, un sólido de color amarillo (34%). LCMS: m/z = 378,18 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,97 (d, 1H, J=16,7 Hz), 2,66 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 1H).

40 46c) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 para producir un sólido de color blanquecino (38%). mp 201 °C; LCMS: m/z = 656,27 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,96 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,14 (s ancho, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,78 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 3,66 (d, 1H, J = 16,9 Hz), 3,07 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,74 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ejemplo 1617. 2-{2-[1-(2-amino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-5-cloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

55 2-(5-cloro-2-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA (0,027 g, 0,000041 mol) se disolvió en DCM, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y, posteriormente, con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno anhidro (1,0 mL). Se añadió N-metilhidrazina (20 uL, 0,0004 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró, posteriormente, se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título, un sólido de color blanco (39%). mp 183 °C; LCMS: m/z = 526,20 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,78 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,0 (m, 3H), 7,41 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

65

Ejemplo 1618. 2-(5-cloro-2-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA

5 Utilizando 2-[2-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-oxo-etil]-isoindol-1,3-diona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como materiales iniciales, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (34%). mp 164 °C; LCMS: m/z = 680,21 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,06 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,78 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 2,76 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

15 Ejemplo 1619. 2-{2-[1-(2-amino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-5-cloro-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA

20 Utilizando 2-(5-cloro-2-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino}-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 2-[2-[1-(2-amino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanco (26%). mp 195 °C; LCMS: m/z = 550,17 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,14 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,56 (m, 1H), 4,14 (d, 1H, J = 17,7 Hz), 3,99 (m, 2H), 3,05 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 2,52 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

25 Ejemplo 1620. 2-{5-cloro-2-[5,5-dimetil-1-(pirrolidina-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

30 50a) 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (0,797 g, 3,62 mmol), piridina (0,310 mL, 3,83 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (21 mg, 0,17 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano anhidro (5,0 mL) antes de añadir cloroformiato p-nitrofenil (0,541 g, 2,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal para producir un sólido de color blanquecino, 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-ácido carboxílico 4-nitro-éster fenilo (475 g, 46%). LCMS: m/z = 386,07 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (m, 4H), 7,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,69 (m, 5H), 1,34 (m, 4H).

35 50b) 5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-ácido carboxílico-4-nitro-éster fenilo (0,442 g, 0,00115 mol), pirrolidina (1,090 mL, 0,013 mol) y tetrahydrofurano anhidro (10 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se calentaron a 60 °C durante 23 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para producir un sólido de color blanquecino, (5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-pirrolidina-1-il-metanona (.364 g, 78%). LCMS: m/z = 318,15 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,10 (s ancho, 4H), 1,89 (s ancho, 2H), 1,73 (m, 6H), 1,47 (s, 6H).

45 50c) Utilizando (5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-pirrolidina-1-il-metanona como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de (8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-pirrolidina-1-il-metanona, un sólido de color blanco (99%). LCMS: m/z = 288,14 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,46 (dd, 1H, J = 8,3, 2,5 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 3,55 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 1,61 (m, 11H), 1,34 (s, 6H).

50 50d) El compuesto del título se preparó con un procedimiento análogo al utilizado en la preparación del ejemplo 381 mediante la combinación de (8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-pirrolidina-1-il-metanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida para producir un sólido de color amarillo (33%). LCMS: m/z = 566,23 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,81 (s ancho, 1H), 9,45 (s ancho, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 4,50 (s ancho, 1H), 2,91 (m, 7H), 2,31 (m, 1H), 1,56 (m, 14H).

60 Ejemplo 1621. 8-{5-cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, sal de TFA

65 {2-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-pirrolidina-1-sulfonil]-fenil}-2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina (0,096 g, 0,00019 mol), 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (0,044 g, 0,00022 mol), 10-ácido canforsulfónico (0,006 g, 0,00003 mol) y alcohol isopropílico (3,0 mL) se combinaron en un tubo de microondas y se calentaron en el microondas a 120 °C durante 80 minutos. Se añadió 6 N de HCl (1,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, más tarde se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir un sólido de color marrón, 8-{5-cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-

pirimidina-2-ilamino)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, sal de TFA (34%). mp 157 °C, LCMS: m/z = 557,15 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,56 (s, 1H), 9,45 (m, 2H), 8,67 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,65 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,32 (s, 7H).

5 Ejemplo 1622. 2-[5-cloro-2-[5,5-dimetil-1-(pirrolidina-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA

10 Utilizando (8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-pirrolidina-1-il-metanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color marrón (38%). LCMS: m/z = 608,24 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,20 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,26 (s, 6H).

15 Ejemplo 1623. 3-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida, sal de TFA

20 Utilizando 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color marrón (8,5%). mp 285 °C, LCMS: m/z = 495,14 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 11,51 (s, 1H), 9,55 (m, 1H), 9,51 (m, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,33 (s, 6H).

25 Ejemplo 1624. 2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida, sal de TFA

30 Utilizando 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color marrón (38%). LCMS: m/z = 563,18 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,39 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,97 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,75 (d, 3H, J = 3,8 Hz), 2,08 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

35 Ejemplo 1625. 8-[5-cloro-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona, sal de TFA

40 Utilizando 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-amina como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color marrón (49%). CMS: pico mayor: m/z = 598,17 (M+14), pico menor: m/z = 584,19 (M+H), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,58 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,02 (m, 7H), 2,24 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).

45 Ejemplo 1626. 2-[5-cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

50 56a) Utilizando 8-amino-1-isopropil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 5,5-dimetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina se utilizó en la preparación de 1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina, un aceite amarillo (94,9%). LCMS: m/z = 233,08 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,22 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,74 (m, 1H), 3,47 (s ancho, 2H), 2,88 (s ancho, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,22 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

55 56b) Utilizando 1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (23%). LCMS: m/z = 511,19 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,49 (s ancho, 1H), 9,24 (s ancho, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,93 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,78 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,14 (d, 6H, J = 6,3 Hz).

60 Ejemplo 1627. 2-[5-cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA

65 Utilizando 1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la

preparación del ejemplo 381, se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (20%). LCMS: m/z = 535,21 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,40 (s ancho, 1H), 9,33 (s ancho, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,14 (d, 6H, J = 6,1 Hz).

5 Ejemplo 1628, (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico, sal de TFA

10 Utilizando 1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (54%). LCMS: m/z = 495,27 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,02 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,86 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,67 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,30 (d, 6H, J = 4,3 Hz), 1,20 (m, 7H).

15 Ejemplo 1629. 5-cloro-N*2*-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina, sal de TFA

20 Utilizando 1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (42%). LCMS: m/z = 551,26 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,23 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,15 (d, 6H, J = 6,3 Hz).

25 Ejemplo 1630. 2-[5-cloro-2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

30 60a) Utilizando 2-cloro-1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona y 2,0 M de dimetilamina en tetrahydrofurano como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona se utilizó en la preparación de 2-dimetilamino-1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona, un sólido de color marrón. LCMS: m/z = 306,12 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,14 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,81 (m, 1H), 3,24 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 2,61 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

35 60b) Utilizando 2-dimetilamino-1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de 1-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-dimetilamino-etanona, un sólido de color amarillo. LCMS: m/z = 276,09 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,20 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,60 (m, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 4,73 (m, 1H), 3,65 (s ancho, 2H), 3,32 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 2,71 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 2,56 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,16 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

40 60c) Utilizando 1-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-dimetilamino-etanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (10%). LCMS: m/z = 554,14 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,61 (s ancho, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 4,49 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 4,02 (d, 1H, J = 16,2 Hz), 3,47 (m, 2H), 2,80 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,74 (d, 3H, J = 4,1 Hz), 2,69 (d, 3H, J = 4,1 Hz), 2,00 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

45 Ejemplo 1631. 2-[5-cloro-2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA

50 Utilizando 1-(8-amino-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-2-dimetilamino-etanona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (14%). LCMS: m/z = 578,17 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,59 (s ancho, 1H), 9,45 (s ancho, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 4,47 (m, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,81 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 2,69 (d, 3H, J = 4,1 Hz), 2,03 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

55 Ejemplo 1632. 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

- 5 62a) Utilizando 8-amino-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 5,5-dimetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina se utilizó en la preparación de 1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina, un aceite amarillo (70%). LCMS: m/z = 219,03 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,31 (s, 1H), 6,26 (m, 1H), 3,49 (s ancho, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,18 (m, 3H).
- 10 62b) Utilizando 1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (26%). LCMS: m/z = 497,26 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,48 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,74 (m, 5H), 1,67 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,08 (m, 3H).
- 15 Ejemplo 1633. 2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA
- 20 Utilizando 1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (29%). LCMS: m/z = 521,22 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,29 (s, 1H), 9,20 (s ancho, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,08 (m, 3H).
- 25 Ejemplo 1634. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico, sal de TFA
- 30 Utilizando 1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color marrón (58%). LCMS: m/z = 481,20 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,41 (s, 1H), 9,06 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,87 (s ancho, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,08 (m, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,61 (d, 1H, J = 8,1), 2,14 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,59 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 1,40 (s, 6H), 1,25 (m, 3H).
- 35 Ejemplo 1635. 5-cloro-N*2*-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina, sal de TFA
- 40 Utilizando 1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (43%). LCMS: m/z = 537,23 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,25 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,77 (m, 5H), 3,16 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 3H).
- 45 Ejemplo 1636. 2-[2-(3-acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida, sal de TFA
- 50 Utilizando N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-acetamida y N-cianometil-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (17%) LCMS: m/z = 565,13 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,51 (s ancho, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 9,15 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,28 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 4,19 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
- 55 Ejemplo 1637. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida, sal de TFA
- 60 Utilizando N-(8-amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida y N-cianometil-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (23%). LCMS: m/z = 595,14 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,70 (s ancho, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 9,15 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,28 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (m, 3H).
- 65

Ejemplo 1638. 2-{5-cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

68a) Utilizando 2-dimetilamino-1-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etanona crudo como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 5,5-dimetil-8-nitro-1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina se utilizó en la preparación de [2-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etil]-dimetil-amina crudo, un aceite de color marrón. LCMS: m/z = 292,10 (M+H+). 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 3,70 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 1,67 (m, 2H), 1,40 (s, 6H).

60b) Utilizando [2-(5,5-dimetil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-il)-etil]-dimetil-amina crudo como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de 1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina crudo, un aceite marrón. LCMS: m/z = 262,15 (M+H+).

68c) Utilizando (2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina crudo y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (14%). LCMS: m/z = 540,14 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,39 (s ancho, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,04 (s ancho, 1H), 8,53 (s ancho, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,04 (s ancho, 1H), 6,97 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,82 (m, 8H), 2,74 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 1639. 2-{5-cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida, sal de TFA

Utilizando 1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina crudo y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (9,8%). LCMS: m/z = 564,19 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,51 (s ancho, 1H), 9,16 (s ancho, 1H), 9,08 (s ancho, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,03 (s ancho, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,01 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,82 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 1640. (1S,2S,3R,4R)-3-{5-cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico, sal de TFA

Utilizando 1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina crudo y (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color beige (28%). LCMS: m/z = 524,23 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,56 (s ancho, 1H), 9,41 (s ancho, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,87 (m, 10H), 2,52 (m, 1H), 2,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,73 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,33 (s, 6H).

Ejemplo 1641. 5-cloro-N*2*-[1-(dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina, sal de TFA

Utilizando 1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamina crudo y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color amarillo (36%). LCMS: m/z = 580,22 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,47 (s ancho, 1H), 9,25 (s ancho, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,71 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 3,77 (m, 7H), 3,32 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,83 (m, 7H), 2,50 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 1642. 2-{5-cloro-2-[1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

72a) 3-amino-1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (0,147 g, 0,000530 mol), anhídrido trifluoroacético (0,230 mL, 0,001628 mol), piridina (0,260 mL, 0,00322 mol) y cloruro de metileno (6,6 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo y se agitaron a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con un 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir un sólido de color amarillo claro, N-(1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida (99%). LCMS: m/z = 374,02 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J =

8,3 Hz), 7,50 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,42 (m, 3H), 1,34 (s, 3H).

5 72b) Utilizando N-(1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de N-(8-amino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida, un sólido de color amarillo claro (99%). LCMS: m/z = 344,08 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,46 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,23 (m, 3H), 1,14 (s, 3H).

15 72c) Utilizando N-(8-amino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (21%). mp 158 °C; LCMS: m/z = 622,16 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,10 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,24 (m, 5H), 6,55 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 2,96 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,38 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (m, 3H).
Ejemplo 1643. 2-[2-(3-acetilamino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

20 73a) Utilizando 3-amino-1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y anhídrido acético como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de N-(1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida se utilizó en la preparación de N-(1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-acetamida, un sólido de color amarillo claro (95%). LCMS: m/z = 320,03 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 6,53 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,39 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (m, 3H), 1,30 (s, 3H).

30 73b) Utilizando N-(1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-acetamida como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de N-(8-amino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-acetamida, un sólido de color amarillo blanco (97%). LCMS: m/z = 290,03 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,44 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,77 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,11 (s, 3H).

35 73c) Utilizando N-(8-amino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (54%). LCMS: m/z = 568,19 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,00 (s ancho, 1H), 9,85 (s ancho, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,20 (m, 6H), 6,90 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,02 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 2,89 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 2,30 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (m, 3H).

Ejemplo 1644. 2-{5-cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida, sal de TFA

45 74a) Utilizando 3-amino-1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona y cloruro de metoxiacetilo como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de N-(1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida se utilizó en la preparación de N-(1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida, un sólido de color amarillo claro (79%). LCMS: m/z = 350,09 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,45 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,82 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (m, 3H), 1,32 (s, 3H).

55 74b) Utilizando N-(1-etil-5,5-dimetil-8-nitro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida como material de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación de 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona se utilizó en la preparación de N-(8-amino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida, un sólido de color amarillo (99%). LCMS: m/z = 320,09 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃/MeOD) δ 7,59 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,14 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,61 (m, 1H), 4,45 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), 1,23 (s, 3H).

60 74c) Utilizando N-(8-amino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-3-il)-2-metoxi-acetamida y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida como materiales de partida, un procedimiento similar al utilizado en la preparación del ejemplo 381 se utilizó en la preparación del compuesto del título, un sólido de color blanquecino (21 %). LCMS: m/z = 598,21 (M+H+); 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,02 (s ancho, 1H), 9,77 (s ancho, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,22 (m, 5H), 7,03 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,95 (s,

65

2H), 3,71 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,91 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 2,30 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,20 (m, 3H).

5 Ejemplo 1651. N-((1R-2R)-2-[2-(4-bencil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida.

10 1651a) A una solución de etil N-bencil-glicinato (34,1g, 176mmol) y m-anisaldehído (11,0g, 80,8 mmol) en metanol (500 mL) se añadió ácido acético (12,1 mL, 202 mmol) seguido de cianoborohidruro de sodio (3,4 g, 54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, tras lo cual el análisis LCMS mostró la finalización de la reacción. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado para neutralizarlo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂) obtuvo 21,5 g (85% de [bencil-(3-metoxi-bencil)-amino]-éster etílico de ácido acético como un aceite incoloro. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (m/e) 314 (M + 1).

15 1651b) Se trató [bencil-(3-metoxi-bencil)-amino]-éster etílico de ácido acético (3,0 g, 9,6 mmol) en etanol (100 mL) con 4N de NaOH (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, tras lo cual el análisis HPLC mostró la finalización de la reacción. El etanol se eliminó en un evaporador rotatorio, se añadió agua (~20 mL) para disolver los sólidos, el pH se ajustó a 4 (6N de HCl) con el agitado, y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío hasta alcanzar un peso constante para producir 2,47 g (90%) de [bencil-(3-metoxi-bencil)-amino]-ácido acético como un sólido de color blanco; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s ancho, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,30 (s ancho, 2H), 3,17 (s, 2H); MS (m/e) 286 (M + 1); mp 177-179°C.

20 1651 c) A un matraz de fondo redondo con un contenido de ácido metanosulfónico (75 mL) se añadió [bencil-(3-metoxi-bencil)-amino]-ácido acético (11,0 g, 38,5 mmol) con agitación. La mezcla se calentó a 1,00 °C durante cinco horas, tras lo cual el análisis LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (300 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se ajustó al pH 9 (10N de NaOH), manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua para neutralizarlo y se secó al vacío hasta alcanzar un peso constante para producir 2-bencil-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoquinoleína-4-ona (7,7 g, 75%) como un sólido tostado. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,34 (m, 5H), 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,27 (s, 2H); (m/e) 268 (M + 1); mp 135°C (dec.).

25 1651d) A una solución de 2-bencil-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoquinoleína-4-ona (7,0 g, 26,2 mmol) en ácido metanosulfónico (50 mL) se añadió azida de sodio (3,4 g, 52,4 mmol) en porciones con agitación (Atención: exotermia suave, evolución de gas). La mezcla se calentó a 65 °C durante dos horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 mL), la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó a 7-8 (10N de NaOH). Se extrajo (DCM) el precipitado pastoso, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación adicional mediante cromatografía en flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH) produjo 4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (5,4 g, 73%) como un sólido tostado; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 4H), 3,09 (s, 2H); MS (m/e) 283 (M + 1); mp 134°C.

30 1651e) A una solución de 4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (2,5 g, 8,85 mmol) en ácido metanosulfónico (40 mL) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de nitrato de sodio (0,83 g, 9,74 mmol) en ácido metanosulfónico durante más de 30 minutos. Después de agitarse durante una hora más, el LCMS mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua (50 mL), la mezcla se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó en torno a 9. La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en flash sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos) obtuvo los dos análogos nitro isoméricos: Isómero 1 (4-bencil-7-metoxi-6-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona; 0,95 g, 33%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 7,30 (m, 7H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,17 (s, 2H); MS (m/e) 328 (M + 1); mp 173°C (dec.); isómero 2 (4-bencil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona; 0,64 g, 22%): 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,29 (s, 2H); MS (m/e) 328 (M + 1); mp 165°C.

35 1651 f) Una solución de 4-bencil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (125 mg, 0,38 mmol) en metanol (25 mL) se trató con níquel Raney (~100 mg; grado 2800) y se agitó en un aparato Paar bajo H₂ a 0,27 MPa (40 psi). Después de una hora, el LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y concentró hasta alcanzar un peso constante para producir 8-amino-4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (110 mg, 97%) como un sólido de color amarillo mostaza; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,98 (s, 2H); MS (m/e) 298 (M + 1); mp 135°C (dec.).

1651g) A una solución de 8-amino-4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (55 mg, 0,19 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (63 mg, 0,19 mmol) en 2-metoxietanol (2 mL) se añadió 4N de HCl-dioxano (0,20 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, tras lo cual el LCMS mostró el consumo completo de la anilina. Tras enfriarse a temperatura ambiente, se añadió trietilamina al pH 9 y el producto crudo se purificó mediante tlc preparativa (5% MeOH-DCM) para obtener N-[(1R,2R)-2-[2-(4-bencil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida como un sólido de color amarillo mostaza; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,05 (d, J = 7Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,23 (m, 2H); MS (m/e) 601 (M + 1); mp 214°C (dec.).

Ejemplo 1652. 3-[2-(4-bencil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

1652a) Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 1651 g. A partir de 8-amino-4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (45 mg, 0,15 mmol) y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (43 mg, 0,15 mmol) se obtuvo 13 mg (16%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo mostaza; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,69 (s, 1 H), 1,38 (m, 2H); MS (m/e) 561 (M + 1); mp 160°C (dec.).

Ejemplo 1653. 2-[2-(4-bencil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-etil-benzamida.

1653a) Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 1651g. A partir de 8-amino-4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (75 mg, 0,25 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-etil-benzamida (78 mg, 0,25 mmol) se obtuvo 21 mg (15%) del compuesto del título como una espuma de color tostado; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,81 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,37 (m, 8H), 6,69 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (2s, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,48 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7 Hz, 3H); MS (m/e) 573 (M + 1).

Ejemplo 1654. N-[(1R-2R)-2-[2-(4-bencil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-6-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida.

1654a) Una solución de 4-bencil-7-metoxi-6-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (860 mg, 2,6 mmol) en metanol (100 mL) se trató con níquel Raney (~200 mg; grados 2800) y se agitó en un aparato Paar bajo H₂ a 0,27 MPa (40 psi). Después de una hora, el LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y concentró hasta alcanzar un peso constante para producir 6-amino-4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (764 mg, 98%) como un sólido de color tostado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,85 (s, 2H); MS (m/e) 298 (M + 1); mp 153°C (dec.).

1654b) A una solución de 6-amino-4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (75 mg, 0,25 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (85 mg, 0,25 mmol) en 2-metoxietanol (2 mL) se añadió 4N de HCl-dioxano (0,20 mL). La mezcla se calentó a 90 °C durante dos horas, tras lo cual el LCMS mostró el consumo completo de la anilina. Tras enfriarse a temperatura ambiente, se añadió trietilamina al pH 9 y el producto crudo se purificó mediante tlc preparativa (7% MeOH-DCM) para obtener N-[(1R,2R)-2-[2-(4-bencil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-6-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida como una espuma de color marrón claro; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H); MS (m/e) 601 (M + 1).

Ejemplo 1655. N-[(1R-2R)-2-[5-cloro-2-(7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida.

1655a) A una solución de (4-bencil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (900 mg, 3,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 mL) se añadió cloroformiato de bencilo (900 mg, 3,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas, tras lo cual el LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en flash sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos) produjo 7-metoxi-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico (390 mg, 40%) como un sólido de color amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (m, 6H), 5,09 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); MS (m/e) 372 (M + 1); mp 191 °C.

- 1655b) Una solución de 7-metoxi-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico (380 mg, 1,0 mmol) en acetato de etilo (50 mL) y etanol (50 mL) se trató con un 10% de paladio sobre carbón (50 mg) y se colocó en un agitador Paar bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi). Después de 18 horas, el LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y se concentró para obtener 8-amino-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (122 mg, 53%) como un sólido de color tostado, utilizado sin purificación adicional; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,19 (s, 2H); MS (m/e) 208 (M + 1); mp 196°C (dec.).
- 1655c) A una solución de 8-amino-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (66 mg, 0,32 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (100 mg, 0,30 mmol) en 2-metoxietanol (3 mL) se añadió 4N de HCl-dioxano (50 µL). La reacción se calentó en el microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se ajustó a pH 9 (Et₃N) y se purificó mediante cromatografía en flash sobre gel de sílice (MeOH-DCM) para obtener 15 mg (9%) de N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-(7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-metanosulfonamida como un sólido de color amarillo mostaza; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,57 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H); MS (m/e) 510 (M + 1); mp 135°C (dec.).
- Ejemplo 1656. 2-[8-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-dimetilcarbamoilmetil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il]-N,N-dimetil-acetamida.
- 1656a) A una solución de 4-bencil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (4,67 g, 16,5 mmol) en diclorometano (150 mL) se añadió cloroformiato de bencilo (6,2 g, 36,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, tras lo cual el LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-5% MeOH/DCM) para obtener 5,0 g (93%) de 7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico; NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,04 (d, J = 9Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,20 (2s, 2H), 3,70 (2s, 3H); MS (m/e) 327 (M + 1); mp 138 °C.
- 1655b) Una solución de 7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico (1,26 g, 3,86 mmol) en acetato de etilo (25 mL) y etanol (25 mL) se trató con un 10% de paladio sobre carbón (125 mg) y se hidrogenizó bajo H₂ a 0,27 MPa (40 psi) en un aparato Paar. Después de dos horas, el LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y concentró para obtener 7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (730 mg, 96%) como un sólido de color blanco, utilizado sin purificación adicional; NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,00 (br, 1H); MS (m/e) 193 (M + 1); mp 148 °C.
- 1656c) Una suspensión de 7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (2,80 g, 14,6 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con anhídrido trifluoroacético (7,2 mL, 51 mmol). La mezcla se agitó durante diez minutos, se añadió nitrato de potasio granulado (3,1 g, 30 mmol) en porciones durante más de tres minutos, y la mezcla se agitó mientras se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción turbia se desactivó con la adición en porciones de un 5% de bicarbonato de sodio acuoso para un pH 8-9. La mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL). La fase acuosa mezcla se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 50 mL), la fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en flash sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) produjo 1,15 g (23%) de 7-metoxi-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona como un sólido de color amarillo. El análisis NMR reveló una mezcla de dos isómeros conformacionales: NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,43/10,34 (2s, 1H), 7,70/7,68 (2s, 1H), 7,51/7,44 (2s, 1H), 4,95/4,83 (2s, 2H), 4,43/4,41 (2s, 2H), 3,92/3,90 (2s, 3H); MS (m/e) 334 (M + 1).
- 1656d) A una solución de 7-metoxi-8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (1,10 g, 3,3 mmol) en metanol (10 mL) enfriada en un baño de hielo se añadió 7M de NH₃/MeOH (10 mL, 70 mmol). La mezcla se agitó mientras se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó mediante cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-20% MeOH/DCM) para obtener 7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (0,75 g, 96%) como un sólido de color amarillo; NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,88 (3H), 3,51 (s, 2H); MS (m/e) 238 (M + 1); mp 203 °C (dec.).
- 16563) A una solución de 7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (300 mg, 1,27 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato de cesio en polvo (820 mg, 2,5 mmol) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,20 mL, 1,9 mmol). Se añadió yoduro de potasio (42 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C. Después de 18 horas, la mezcla se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en flash sobre gel de sílice (MeOH/DCM) produjo 300 mg (58%) de 2-(1-dimetilcarbamoilmetil-7-metoxi-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetil-acetamida; NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,36

(s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); MS (m/e) 408 (M + 1); mp 98 °C.

1655b) Una solución de 2-(1-dimetilcarbamoilmetil-7-metoxi-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetil-acetamida (150 mg, 0,37 mmol) en acetato de etilo (25 mL) y etanol (25 mL) se trató con un 10% de Pd-C y se hidrogenó en un aparato Paar bajo H₂ a 0,27 MPa (40 psi). Después de 14 horas, la mezcla se filtró y concentró para obtener 2-(8-amino-1-dimetilcarbamoilmetil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetil-acetamida (140 mg, 99%) como un sólido de color amarillo pálido, utilizado sin purificación adicional; MS (m/e) 378 (M + 1).

1656g) A una mezcla de 2-(8-amino-1-dimetilcarbamoilmetil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetil-acetamida (80 mg, 0,21 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (69 mg, 0,20 mmol) en isopropanol (5 mL) se añadió 10-ácido canforsulfónico (123 mg, 0,53 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 20 minutos en un microondas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en diclorometano y se agitó con bicarbonato de sodio acuoso saturado para un pH neutro. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en flash sobre gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 40 mg (29%) de 2-[8-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-dimetilcarbamoilmetil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-il)-N,N-dimetil-acetamida como un sólido de color amarillo pálido; NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,45 (s ancho, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (s, 6H); MS (m/e) 689 (M + 1); mp 154 °C.

Ejemplo 1657. N-((1R,2R)-2-[2-(4-acetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida.

1657a) A una suspensión de 7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (100 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 mL) se le inyectó N,N-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,84 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de acetilo (0,04 mL, 0,55 mmol) con una jeringa. Después de 15 minutos, el LCMS indicó la finalización de la reacción. Se añadió diclorometano (10 mL) y un 10% de ácido cítrico acuoso (10 mL) y la mezcla se agitó mientras se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido que se recogió se lavó con agua y se secó hasta alcanzar un peso constante para obtener 4-acetil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (70 mg, 60%) como un sólido de color amarillo. El análisis NMR indicó una mezcla de dos isómeros conformacionales, similar a la observada para el análogo de trifluoroacetil relacionado (véase procedimiento 6c); NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19/10,17 (2s, 1H), 7,69/7,66 (2s, 1H), 7,46/7,35 (2s, 1H), 4,78/4,67 (2s, 2H), 4,36/4,37 (2s, 2H), 3,90/3,92 (2s, 3H), 2,05 (s, 3H); MS (m/e) 278 (M - 1); mp 266 °C (dec.).

1657b) La reducción de 4-acetil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (55 mg, 0,20 mmol) se llevó a cabo como en el procedimiento 6f para producir 4-acetil-8-amino-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (50 mg, 99%) como un sólido de color amarillo pálido, utilizado sin purificación adicional; MS (m/e) 250 (M + 1). 1657c) Análogamente al procedimiento 1656g, 4-acetil-8-amino-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (60 mg, 0,24 mmol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (82 mg, 0,24 mmol) se combinaron para producir N-((1R,2R)-2-[2-(4-acetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida (14 mg, 10%) como un sólido de color amarillo pálido seguido de tlc preparativa (10% MeOH-DCM); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,63 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H); MS (m/e) 553 (M + 1); mp 167 °C (dec.).

Ejemplo 1658. N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metano-sulfonamida.

1658a) A una solución de 7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (400 mg, 1,69 mmol) en metanol (100 mL) se añadió acetaldehído (2,0 mL, 30 mmol) seguido de ácido acético (0,29 mL, 5,0 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,10g, 5,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-5% MeOH-EtOAc) produjo 4-etil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (330 mg, 72%) como un sólido de color amarillo; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,55 (q, J = 6Hz, 2H), 1,06 (t, J = 6Hz, 3H); MS (m/e) 266 (M + 1); mp 168 °C (dec.).

1658b) La reducción de 4-etil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (350 mg, 1,32 mmol) se llevó a cabo como en el procedimiento 6f para obtener 8-amino-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (300 mg, 99%) como un sólido de color amarillo pálido; MS (m/e) 2236 (M + 1).

- 1658c) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (70 mg, 0,30 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (101 mg, 0,30 mmol) se combinaron para producir N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-metano-sulfonamida (40 mg, 20%) como un sólido de color amarillo mostaza seguido de tlc preparativa (DCM/MeOH/c.NH₄OH = 90/9/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,53 (d, J = 7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (q, J = 7Hz, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7Hz, 3H); MS (m/e) 538 (M + 1); mp 216 °C (dec.).
- Ejemplo 1659. 2-[5-cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida.
- 1659a) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (60 mg, 0,26 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (88 mg, 0,26 mmol) se combinaron para producir 2-[5-cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (25 mg, 18%) como un sólido de color amarillo pálido seguido de tlc preparativa (10% MeOH-DCM); NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,77 (m, 8H), 1,22 (t, J = 7Hz, 3H); MS (m/e) 546 (M + 1); mp 175 °C.
- Ejemplo 1660. 8-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona.
- 1660a) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (60 mg, 0,26 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina (88 mg, 0,26 mmol) se combinaron para producir 8-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (20 mg, 14%) como un sólido de color amarillo mostaza seguido de tlc preparativa (10% MeOH-DCM); NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,24 (t, J = 7Hz, 1H), 2,76 (t, J = 7Hz, 2H), 1,33 (d, J = 7Hz, 6H), 1,20 (t, J = 7Hz, 3H); MS (m/e) 546 (M + 1); mp 175 °C.
- Ejemplo 1661. 8-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona.
- 1661a) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (100 mg, 0,43 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (151 mg, 0,43 mmol) se combinaron para producir 8-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (66 mg, 22%) como una espuma de color amarillo pálido seguido de cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-5% MeOH-DCM); NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,60 (m, 2H), 3,92 (m, 10H), 3,73 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,78 (t, J = 7Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7Hz, 3H); MS (m/e) 554 (M + 1).
- Ejemplo 1662. 8-[5-cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona.
- 1662a) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (100 mg, 0,43 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (143 mg, 0,43 mmol) se combinaron para producir 8-[5-cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (50 mg, 20%) como una espuma de color amarillo pálido seguido de cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-5% MeOH-DCM); NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,78 (t, J = 7Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7Hz, 3H); MS (m/e) 535 (M + 1).
- Ejemplo 1663. (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[5-cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo-[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico.
- 1663a) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (130 mg, 0,55 mmol) y (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (160 mg, 0,55 mmol) se combinaron para producir (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[5-cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo-[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (34 mg, 12%) seguido de cromatografía preparativa de fase reversa; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (m,

2H), 3,40 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,60 (q, J = 7Hz, 2H), 1,60 (d, J = 8Hz, 1H), 1,50 (t, J = 7Hz, 3H); MS (m/e) 498 (M + 1); mp 165 °C (dec.).

5 Ejemplo 1664. N-(1R-2R)-(2-{5-cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida.

10 1664a) Una solución de 1,1,2-(trimetoxi)etano (2,0 g, 16,4 mmol) en TFA/H₂O (5 mL, 1/1 vol.) se agitó durante cinco minutos a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con un pH 6-7 mediante la adición de carbonato microporoso (MP-CO₃) con agitación. Esta se filtró en una solución de 7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (375 mg, 1,58 mmol) en etanol (40 mL). El MP-CO₃ se lavó de nuevo con etanol (10 mL) en la mezcla de reacción. A esta se añadió ácido acético (0,36 mL, 6,34 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente antes de tratarse con triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 g, 9,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más. La mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-10% MeOH-EtOAc) produjo 7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (175 mg, 38%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,44 (t, J = 6Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,69 (t, J = 6Hz, 2H); MS (m/e) 296 (M + 1).

20 1664b) La reducción de 7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (170 mg, 0,58 mmol) se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1656f para obtener 8-amino-7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (146 mg, 93%) como un sólido de color amarillo higroscópico, utilizado sin purificación adicional; MS (m/e) 266 (M + 1).

25 1664c) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (70 mg, 0,26 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (90 mg, 0,26 mmol) se combinaron para producir N-[(1R,2R)-2-(2,5-cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (33 mg, 14%) como un sólido de color amarillo pálido seguido de cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-10% MeOH-EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (d, J = 5Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5Hz, 2H), 3,38 (m, 6H), 3,25 (m, 1H), 2,88 (m, 5H), 2,15 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,35 (m, 3H); MS (m/e) 568 (M + 1); mp 245 °C (dec.).

35 Ejemplo 1665. (1S, 2S, 3R, 4R)-3-{5-cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico.

40 1665a) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (80 mg, 0,30 mmol) y (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (90 mg, 0,30 mmol) se combinaron para obtener (1S, 2S, 3R, 4R)-3-{S-cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-bicyclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (24 mg, 14%) como una espuma de color tostado seguido de cromatografía preparativa de fase reversa; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,84 (m, 5H), 3,77 (s, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,53 (d, J = 8Hz, 1H), 1,57 (d, J = 8Hz, 1H); MS (m/e) 528 (M + 1).

45 Ejemplo 1666. N-(1R-2R)-{2-[5-cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil}-metanosulfonamida.

50 1666a) A una solución de 7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (450 mg, 1,90 mmol) en ciclopropanocarboxaldehído (2,84 mL, 37,9 mmol) en diclorometano (50 mL) y metanol (5 mL) se añadió ácido acético (0,22 mL, 3,8 mmol). Tras agitarse durante dos horas a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g, 5,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Antes de secarse sobre sulfato de magnesio, la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se filtró y se concentró. La cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-5% MeOH-EtOAc) produjo 4-ciclopropilmetil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (440 mg, 80%) como un sólido de color amarillo anaranjado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,91 (2s, 5H), 3,43 (s, 2H), 2,41 (d, J = 6 Hz, 2H), 0,86 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,10 (m, 2H); MS (m/e) 292 (M + 1); mp 178 °C.

60 1666b) La reducción de 4-ciclopropilmetil-7-metoxi-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (420 mg, 1,4 mmol) se realizó análogamente al procedimiento 1656f para producir 8-amino-4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (375 mg, 98%) como un sólido de color amarillo pálido, utilizado sin purificación adicional; MS (m/e) 262 (M + 1).

65 1666c) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (150 mg, 0,57 mmol) y N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (162 mg, 0,48 mmol) se combinaron para producir N-(1R,2R)-{2-[5-cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil}-

- metanosulfonamida (104 mg, 38%) como un sólido de color tostado seguido de tlc preparativa sobre gel de sílice (10% MeOH-DCM); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,41 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,14 (m, 2H); MS (m/e) 564 (M + 1); mp 97 °C.
- 5 Ejemplo 1667. (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[5-cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo-[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico.
- 10 1667a) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (150 mg, 0,57 mmol) y (1S, 2S, 3R, 4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (143 mg, 0,48 mmol) se combinaron para producir (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[5-cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo-[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (60 mg, 24%) como un sólido de color amarillo mostaza seguido de tlc preparativa sobre gel de sílice (10% MeOH-DCM); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,30 (m, 3H), 5,69 (s, 1H), 4,38 (t, J = 8Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,24 (d, J = 9Hz, 1H), 1,60 (d, J = 9Hz, 1H), 0,92 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); MS (m/e) 524 (M + 1); mp 152 °C.
- 15 Ejemplo 1668. 8-{5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona.
- 20 1668a) Análogamente al procedimiento 1656g, 8-amino-4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (125 mg, 0,48 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-amina (149 mg, 0,40 mmol) se combinaron para conseguir 8-{5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (30 mg, 10%) como un sólido de color amarillo pálido seguido de cromatografía en flash sobre gel de sílice (0-10% MeOH-EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,28 (t, J = 6Hz, 4H), 2,60 (d, J = 6Hz, 2H), 1,82 (t, J = 6Hz, 4H), 0,96 (m, 1H), 0,60 (m, 2H), 0,23 (m, 2H); MS (m/e) 599 (M + 1); mp 142 °C.
- 25 Ejemplo 1671. 2-[5-cloro-2-(8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 30 1671a) 7-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona (1,48 g, 7,24 mmol) (Winstein, S.; Heck, R.F, J. Org. Chem., 1972, 37, 825.) se disolvió en etanol (20 mL), luego se añadió hidrócloruro de hidroxilamina (0,61 g, 8,8 mmol) y acetato de sodio (1,20 g, 14,6 mmol) junto con agua (20 mL). La mezcla se calentó a 70 °C durante 6 horas, se enfrió y se dispersó en 50 mL de DCM, 10 mL de bicarbonato de sodio saturado y 40 mL de agua. El pH fue de 6-7. Las fases se separaron y se extrajo la acuosa con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Una oxima de 7-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona se aisló como un sólido de color amarillo (1,55 g, 98%) y se utilizó sin purificación. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,42 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H, J = 2,4, 8,5 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,85 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,73 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,27 (s, 6H).
- 35 1671b) Una oxima de 7-metoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-naftaleno-1-ona (1,54 g, 7,02 mmol) y ácido polifosfórico (40 g, 400 mmol) se combinaron en un matraz y se calentaron a 60 °C con agitación mecánica durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, luego se añadieron 200 g de hielo y se agitó para convertir el residuo aceitoso en una suspensión de color blanquecino, que se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con 100 mL de agua y 100 mL de salmuera: bicarbonato de sodio saturado (1:1), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para conseguir 8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona como un sólido de color tostado (1,45 g, 94%) ¹H-NMR (CD₃CN): 7,75 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,78 (s, 3H), 2,28 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,04 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,36 (s, 6H).
- 40 1671c) 8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (612 mg, 2,79 mmol) se disolvió en acetonitrilo (25 mL) y se enfrió a -10 °C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (1,40 mL, 9,91 mmol) seguido de nitrato de potasio (0,285 g, 2,82 mmol; Acros). Tras agitarla durante toda la noche, la reacción se dispersó en hidróxido de sodio acuoso y DCM. El extracto orgánico se cromatografió para obtener dos productos, 8-metoxi-5,5-dimetil-9-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (310 mg, 42%) y 8-metoxi-5,5-dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (160 mg, 22%). ¹H-NMR (CDCl₃): 7,48 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,91 (s, 3H), 2,36 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,12 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,42 (s, 6H).
- 45 1671 d) 8-metoxi-5,5-dimetil-7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (160 mg, 0,60 mmol) se hidrogenó en presencia de un 10% de Pd/C (50% húmedo) (80 mg) en metanol (15 mL) durante toda la noche (globo). La concentración de la reacción filtrada produjo 7-amino-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (122 mg, 86%), que se utilizó sin purificación. ¹H-NMR (CDCl₃): 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,85 (s, 3H),
- 50
- 55
- 60
- 65

3,76 (s, 2H), 2,35 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,07 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,37 (s, 6H). 1671e) 7-amino-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona (59 mg, 0,25 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida (75 mg, 0,25 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (58 mg, 0,25 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se irradiaron a 120 °C durante 40 minutos en un microondas CEM. La muestra se enfrió, se trató con resina de MP-carbonato, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice obtuvo un producto como un sólido de color amarillo (34 mg, 27%). MP: 197-199 °C; LCMS 495 (M+H); 1H-NMR, CDC13: 11,1 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,07 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,40 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,08 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,30 (s, 6H).
Ejemplo 1672. 7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona

7-amino-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona (59 mg, 0,25 mmol), (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (89 mg, 0,25 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (59 mg, 0,25 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se irradiaron a 120 °C durante 40 minutos en un microondas CEM. La muestra se enfrió, se trató con resina de MP-carbonato, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice produjo 7-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona como un sólido de color blanco (57 mg, 41%). MP: 246-248 °C; LCMS: 553 (M+H); 1H-NMR, CDC13: 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (m, 7H), 3,14 (m, 4H), 2,40 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,10 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,32 (s, 6H).
Ejemplo 1673. (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico

(S)-3-(7-amino-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-il)-1,1,1-trifluoro-propano-2-ol (88 mg, 0,29 mmol), (1S,2S,3R,4R)-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (89 mg, 0,30 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (105 mg, 0,452 mmol) en 2-metoxietanol (4 mL) se calentó en un vial de microondas a 120 °C durante 4 horas. La solución de color marrón se añadió gota a gota a la solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y el vial se enjuagó con 2 mL de agua, que también se añadieron. El producto precipitado se dejó en reposo durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua (5 mL). El sólido crudo se cromatografió (2x12 g sobre gel de sílice, 0-80% EtOAc:hexano) para conseguir (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico como un sólido de color beige (73 mg, 44%). LCMS: 567 (M+H); MP = 120-126 °C; 1H-NMR, CDC13: 8,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,33 (m, 2H), 5,57 (s ancho, 1H), 5,29 (s ancho, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,10 (s ancho, 1H), 2,8-3,0 (m, 9H), 2,70 (m, 3H), 2,53 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 2,28 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 1,68 (d, 1 H, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 1674. N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida

1674a) A N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (490 mg, 1,4 mmol) en acetona (5 mL) se añadió carbonato de cesio (706 mg, 2,17 mmol); después de 15 minutos se añadió yoduro de metilo (95,0 uL, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió una segunda alícuota de yoduro de metilo (15 uL, 0,24 mmol) para llevar la reacción hasta su finalización. Tras 30 minutos, la mezcla se dispersó en 20 mL de DCM/20 mL de agua y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para obtener N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida como un aceite en rendimiento cuantitativo. 1H-NMR (CDC13): 8,02 (s, 1H), 5,94 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,11 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,27 (m, 1H).

1674b) N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida (95 mg, 0,27 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se añadió a 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepina-2-ona (56 mg, 0,27 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (64 mg, 0,28 mmol) y se calentó en un vial de microondas durante 90 minutos a 120 °C. Tras enfriarse, la mezcla se trató con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,29 g, 0,78 mmol) durante 1 hora, se filtró y se concentró al vacío. El material se recogió en DCM y se cromatografió (ISCO, 12 g de gel de sílice, 50% EtOAc/hexano no retenido) para obtener N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida como sólidos de color blanquecino (145 mg, 100%). mp = 140-145 °C; LCMS: 521 (M+H); 1H-NMR, CDC13: 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,69 (d, 1H, 7,8 Hz), 4,07 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,41 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,13 (m, 2H, J = 7,0 Hz), 1,90 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), 1,37 (m, 4H).

Ejemplo 1675. N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-N-etil-metanosulfonamida

1675a) N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (490 mg, 1,4 mmol) en acetona (5 mL) se añadió a carbonato de cesio (706 mg, 2,17 mmol); después de 15 minutos, se añadió yodoetano (122 uL, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La concentración al vacío sobre Celite y la

5 cromatografía (0-20% EtOAc:hexano, gel de sílice ISCO) obtuvo N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-etil-metanosulfonamida como un aceite claro (400 mg, 75%). 1H-NMR (CDC13): 8,01 (s, 1H), 6,32 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,03 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,21 (m, 4H).

10 1675b) N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-etil-metanosulfonamida (99 mg, 0,27 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se añadió a 10-ácido canforsulfónico (12 mg, 0,052 mmol) y 7-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (56 mg, 0,27 mmol) y se calentó en un vial de microondas durante 90 minutos a 120 °C. Tras enfriarse, la mezcla se trató con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,29 g, 0,78 mmol) durante 1 hora, se filtró y se concentró al vacío sobre Celite. La cromatografía (ISCO, 12 g de gel de sílice, 40-80% EtOAc:hexano) obtuvo N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-etil-metanosulfonamida como una espuma de color blanquecino (78 mg, 54%). LCMS: 535 (M+H); 1H-NMR, CDCl3: 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, 1H J = 8,5 Hz), 6,02 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,99 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,13 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,39 (m, 3H), 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

15 Ejemplo 1676. N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida

20 N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida (95 mg, 0,27 mmol), 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (67 mg, 0,27 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (96 mg, 0,41 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) y se calentó en un vial de microondas durante 2 horas a 120 °C. Tras enfriarse, la mezcla se trató con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,35 g, 0,941 mmol) durante 1 hora, se filtró y se concentró al vacío sobre Celite. La cromatografía (ISCO, 12 g de gel de sílice, 40-80% EtOAc:hexano) obtuvo N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida como una espuma de color blanquecino (99 mg, 65%). LCMS: 567 (M+H); 1H-NMR, CDCl3: 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,7 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,9 (m, 6H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 1,9 (m, 4H), 1,65 (m, 3H), 1,35 (m, 4H).

25 Ejemplo 1677. N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-etil-metanosulfonamida

30 N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-etil-metanosulfonamida (99 mg, 0,27 mmol), 8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (67 mg, 0,27 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (94 mg, 0,40 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se calentó en un vial de microondas durante 90 minutos a 120 °C. Tras enfriarse, la mezcla se trató con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,35 g, 0,94 mmol) durante 1 hora, se filtró y se concentró al vacío sobre Celite. La cromatografía (ISCO, 12 g de gel de sílice, 40-80% EtOAc:hexano) obtuvo N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-etil-metanosulfonamida como una espuma de color blanquecino (70 mg, 40%). LCMS: 581 (M+H); 1H-NMR, CDCl3: 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,25 (m, 3H), 2,6-2,9 (m, 10H), 2,45 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,1-1,5 (m, 7H).

35 Ejemplo 1678. N-[(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida

40 N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida (79 mg, 0,22 mmol), 7-amino-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (52 mg, 0,22 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (80 mg, 0,34 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) y se calentó en un vial de microondas durante 2 horas a 120 °C. Tras enfriarse, la mezcla se trató con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,29 g, 0,78 mmol) durante 1 hora, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (ISCO, 2X12 g de gel de sílice, 0-85% EtOAc:hexano) obtuvo N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida como una espuma blanca (32 mg, 26%). LCMS: 551 (M+H), 1H-NMR (CDC13): 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,61 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,59 (s ancho, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,19 (s ancho, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,2-1,5 (m, 6H), 1,14 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

45 Ejemplo 1679. N-[(1R,2R)-2-[5-cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida

50 N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida (79 mg, 0,22 mmol), 7-amino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (52 mg, 0,22 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (80 mg, 0,34 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) y se calentó en un vial de microondas durante 2 horas a 120 °C. Tras enfriarse, la mezcla se trató con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,29 g, 0,78 mmol) durante 1 hora, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (ISCO, 2X12 g de gel de sílice, 0-80% EtOAc:hexano) obtuvo N-[(1R,2R)-2-[5-

cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida como una espuma blanca (33 mg, 27%). LCMS: 551 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,35 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 5,72 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 4,06 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,5 (s ancho, 1H), 3,0 (s ancho, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,25-1,5 (m, 6H), 1,13 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 1680. N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida

N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida (79 mg, 0,22 mmol), 7-amino-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (49 mg, 0,22 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (80 mg, 0,34 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) y se calentó en un vial de microondas durante 2 horas a 120 °C. Tras enfriarse, la mezcla se trató con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,29 g, 0,78 mmol) durante 1 hora, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (ISCO, 2X12 g de gel de sílice, 0-80% EtOAc:hexano) obtuvo N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida como una espuma blanca (64 mg, 53%). LCMS: 535 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,85 (s, 1H), 5,65 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,08 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,25-1,5 (m, 10H).

Ejemplo 1681. N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida

N-[(1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil]-N-metil-metanosulfonamida (79 mg, 0,22 mmol), 7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamina (55 mg, 0,22 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (80 mg, 0,34 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) y se calentó en un vial de microondas durante 2 horas a 120 °C. Tras enfriarse, la mezcla se trató con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,29 g, 0,78 mmol) durante 1 hora, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (ISCO, 2X12 g de gel de sílice, 0-5% MeOH:EtOAc) obtuvo la mezcla diastereomérica 1:1 de N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida como una espuma blanca (50 mg, 40%). LCMS: 563 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 7,85 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,04 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,67 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,75 (m, 5H), 3,35 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (m, 5H), 2,44 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,46 (m, 6H).

Ejemplo 1682. 2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-N-metil-benzamida

1682a) A anhídrido isatoico (4,60 g, 28,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió 3-metilamino-propionitrilo (3,00 mL, 32,1 mmol) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 6 horas, la mezcla se vertió en 200 mL de agua, luego se extrajo con DCM (3x100 mL) y se lavó con 100 mL de bicarbonato de sodio saturado, que se extrajo de nuevo con 50 mL de DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío para obtener 2-amino-N-(2-ciano-etil)-N-metil-benzamida como un aceite en rendimiento cuantitativo. 1H-NMR: 7,18 (dd, 1H, J = 9,0, 9,0 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,74 (m, 2H), 4,31 (s ancho, 2H), 3,76 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,15 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, J = 6,6 Hz).

1682b) 2-amino-N-(2-ciano-etil)-N-metil-benzamida (5,73 g, 28,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se trató con 2,4,5-tricloro-pirimidina (4,00 mL, 34,9 mmol) y carbonato de potasio (5,8 g, 42 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. La reacción se diluyó con 200 mL de agua, se extrajo con DCM (200 mL, posteriormente 2x50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener un aceite, que se cromatografió (ISCO 330 g de gel de sílice, 0-80% EtOAc:hexano). El producto se eluyó con ~60% de EtOAc para obtener N-(2-ciano-etil)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida como un aceite (5,0 g, 50%). 1H-NMR (CDCl₃): 9,36 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,22 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,80 (m, 2H).

1682c) N-(2-ciano-etil)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida (101 mg, 0,288 mmol), 7-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina-2-ona (48 mg, 0,25 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (5,0 mg, 0,022 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 mL) se añadieron a un vial de microondas y se irradiaron a 120 °C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (5 mL) y se enfrió para ayudar en la formación del precipitado. Los sólidos se recogieron y se lavaron con 7 mL de agua. Los sólidos contenían el producto con cloropirimidina inicial y otra impureza. El filtrado contenía el componente de anilina, el producto y otras impurezas. El filtrado se extrajo con DCM (3 x 10 mL), se secó y concentró. Los sólidos se cromatografiaron (ISCO, 12 g de gel de sílice, 0-100% EtOAc:hexano) por separado a partir del filtrado y las fracciones limpias se combinaron para obtener el producto como una espuma amarilla (44 mg, 35%). LCMS: 504 (M+H), 1 H-NMR (CDCl₃): 8,93 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,37 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 7,4, 7,4 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,3 Hz),

6,95 (s, 1H), 3,81 (s ancho, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,81 (s ancho, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,32 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,15 (m, 2H).

5 Ejemplo 1683. N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(7-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[f][1,4]oxazepina-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

10 1683a) 6-fluoro-croman-4-ona (539 mg, 3,24 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico (6,0 mL) y se añadió azida de sodio (258 mg, 3,97 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 horas y luego se vertió en agua. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con 50 mL de agua. Tras el secado, 7-fluoro-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona se aisló como un sólido de color blanco (395 mg, 67%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,65 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,74 (s, 1H),

15 1683b) 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona (346 mg, 1,91 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y anhídrido trifluoroacético (0,85 mL, 6,0 mmol) se trató con nitrato de potasio (0,203 g, 2,00 mmol) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió NaOH acuoso (15% con agua, 10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 mL). El extracto de DCM se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. 1H-, 19F-NMR y HPLC mostraron una mezcla 2-3:1 de 7-fluoro-9-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona y 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona, que se cromatografió (ISCO, 40 g, 0-75% EtOAc:hexano) para obtener 7-fluoro-9-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona, enriquecido en la mezcla, pero que todavía contenía 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona. Esta mezcla se disolvió en etanol (10 mL) y se añadió a un 10% de paladio sobre carbón (0,05 g) humedecido con una pequeña cantidad de agua. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi) durante 1,5 horas, luego se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. La concentración al vacío obtuvo un sólido de color blanco, que se recogió en Et₂O con un mínimo de MeOH para solubilizar, luego se extrajo con 15 mL de 1N de HCl. El extracto acuoso se lavó una vez con éter (10 mL), luego se basificó con 15% de NaOH y se extrajo con DCM (8 x 10 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener 9-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona como un sólido de color blanco (120 mg, 35%) en dos etapas.

30 1683c) 9-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona (59 mg, 0,30 mmol), 10-ácido canforsulfónico (11 mg, 0,047 mmol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (0,104 g, 0,306 mmol) en 2-metoxietanol (5 mL) se calentaron a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 días. La mezcla se enfrió en r.t., se neutralizó con 100 mg de MP-carbonato y se concentró al vacío. El residuo se recogió parcialmente en DCM/MeOH, y el restante se pulverizó sobre Celite, luego se cromatografió (2X12 g de gel de sílice, ISCO, 0-100% EtOAc:hexano, después 10% de MeOH) para obtener N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(7-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como un sólido de color beige (69 mg, 46%). MP = 177-181 °C; LCMS: 499 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,27 (dd, 1H, J = 2,6, 10,9 Hz), 7,98 (1H, s), 7,62 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H, J = 2,9, 8,6 Hz), 6,95 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,02 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,21 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,32 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,22 (m, 1H).

40 Ejemplo 1684. 9-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-ben[f][1,4]oxazepina-5-ona.

45 9-amino-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona (59 mg, 0,30 mmol), 10-ácido canforsulfónico (11 mg, 0,047 mmol) y 2-metoxietanol (5 mL) se calentaron a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 días. La mezcla se enfrió en r.t., se neutralizó con 100 mg de MP-carbonato y se concentró al vacío. El residuo se pulverizó sobre Celite, luego se cromatografió (2X12 g de gel de sílice, ISCO, 0-10% MeOH:EtOAc) para obtener 9-[5-cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona como un sólido de color amarillo (76 mg, 50%). MP >230 °C; LCMS: 515 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,37 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 2,6, 8,5 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,57 (s, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,45 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 3,91 (m, 7H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (t, 4H, J = 4,5 Hz).

55 Ejemplo 1685. 5-cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

60 10-ácido canforsulfónico (49 mg, 0,21 mmol) se añadió a 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (44 mg, 0,20 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-amina (66 mg, 0,19 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (140 °C, 30 minutos). Se añadió MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,16 g, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se filtró y se lavó con 2 mL de iPrOH. Se añadió salmuera, pero la única ppt fue NaCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se combinó con el iPrOH, se secó y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM con unas gotas de MeOH y se cromatografió (ISCO, 2X12 g, 0-10% de MeOH:DCM) para obtener 5-cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina como un aceite incoloro (63 mg, 62%). LCMS 530 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 9,58 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 7,8, 8,1 Hz), 7,24 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,94 (s, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,24 (sept, 1H, J = 6,8 Hz), 2,88 (m, 4H), 2,73 (m, 6H), 1,31 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 1686. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

5 10-ácido canforsulfónico (53 mg, 0,23 mmol) se añadió a 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (48 mg, 0,22 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (72 mg, 0,21 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (140 °C, 30 minutos). Se añadió MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,18 g, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM con unas gotas de MeOH y se cromatografió (ISCO, 2X12 g, 0-12% de MeOH:DCM) para obtener 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida como una cera incolora (83 mg, 75%). LCMS 531 (M+H), 1 H-NMR (CDCl₃): 9,42 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 7,5, 8,2 Hz), 7,24 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,90 (s, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,90 (m, 4H), 2,74 (m, 12 H).

15 Ejemplo 1687. N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

20 1687a) 5-fluoro-2-metil-benzoxazol (5,20 g, 0,0344 mol) se añadió a ácido sulfúrico enfriado con hielo (15,0 mL) para mantener la temperatura por debajo de 25 °C. Tras completar la adición, se añadió gota a gota una mezcla de ácido sulfúrico (2,75 mL) y ácido nítrico (2,50 mL, 0,0536 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 18 °C. Tras completar la adición, el baño de frío se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se vertió en 100 mL de hielo con agitación. Los sólidos se recogieron, se lavaron con agua (3 x 100 mL) y se secaron para obtener 5-fluoro-2-metil-6-nitro-benzoxazol como sólidos de color amarillo. 1H-NMR (DMSO): 8,64 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 2,71 (s, 3H).

25 1687b) 5-fluoro-2-metil-6-nitro-benzoxazol (2,556 g, 13,03 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (90 mL) y ácido acético (4,5 mL, 79 mmol). Se añadió borohidruro de sodio (1,48 g, 39,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego se vertió en 100 mL de bicarbonato de sodio saturado. La solución se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con 1:1 salmuera:bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio, más tarde se concentraron sobre 10 g de Celite. El producto crudo se cromatografió (120 g de gel de sílice, ISCO, 0-20-40% EtOAc:hexano) para obtener 2-etilamino-4-fluoro-5-nitro-fenol como un sólido de color amarillo (2,20 g, 84%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,55 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 5,51 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,26 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

35 1687c) 2-etilamino-4-fluoro-5-nitro-fenol (910 mg, 4,5 mmol) se azeotropó con tolueno para garantizar la sequedad, luego se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió a 0 °C. 3-bromo-1-propanol (0,65 mL, 7,2 mmol), tributilfosfina (2,0 mL, 8,2 mmol) y 40% de DEAD con agua en tolueno (3,8 g, 8,7 mmol) se añadieron sucesivamente, y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío sobre gel de sílice (10 g) y se cromatografió (ISCO, 80 g de gel de sílice, 0-35% EtOAc:hexano) para obtener [2-(3-bromo-propoxi)-5-fluoro-4-nitro-fenil]-etilamina como un sólido de color naranja. El bromuro se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión) en aceite mineral (0,20 g). Después de 2 horas, no se observó ninguna reacción, de modo que se añadió N,N-dimetilformamida (5 mL). Después de la agitación, no se observó ninguna reacción, de modo que se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión) en aceite mineral (0,35 g) y la mezcla se calentó a 65 °C. Después de 4 horas, la reacción se completó y se enfrió en rt. La reacción se desactivó con agua, se diluyó con éter (300 mL) y se lavó con agua (40 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 x 40 mL) y salmuera (80 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío sobre 6 g de gel de sílice. La cromatografía (ISCO, 80 g de gel de sílice, 0-30% EtOAc:hexano) obtuvo 9-etil-2-fluoro-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno como un sólido de color naranja (517 mg, 47% dos fases). 1H-NMR (CDCl₃): 7,62 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 14 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,63 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,35 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 2,12 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

55 1687d) 9-etil-2-fluoro-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (515 mg, 2,14 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (0,25 g) en etanol (30 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi) durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con etanol y se concentró al vacío para obtener 9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina como una capa de color verde (0,375 g, 84%). 1H-NMR (CDCl₃): 6,60 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 3,99 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,09 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,17 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

60 17e) 10-ácido canforsulfónico (70 mg, 0,30 mmol) se añadió a 9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (58 mg, 0,28 mmol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (94 mg, 0,28 mmol) en alcohol isopropílico (1 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (140 °C). Se añadió MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,22 g, 0,5793156293 mmol) y DCM (2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se filtró sobre un cartucho de 5 g de SiO₂, que se secó al aire. La muestra se cromatografió (ISCO, 2x12 g de SiO₂, 0-50% EtOAc:hexano) para obtener N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como una capa de color morado (40 mg, 30%). LCMS 513 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J =

8,4 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,11 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,93 (m, 1H), 3,25 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 1,20 (t, 3H, J = 7,0 Hz). 19F-NMR: -135.

- 5 Ejemplo 1688. 5-cloro-N*2*-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

10 Se añadió 10-ácido canforsulfónico (70,5 mg, 0,303 mmol) a 9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (58 mg, 0,28 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (98 mg, 0,28 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (140 °C, 30 min). Se añadió MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,21 g, 0,57 mmol) y DCM (2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora, luego se filtró sobre un cartucho de 5 g de SiO₂, que se secó al aire. La muestra se cromatografió (ISCO, 2x12 g de SiO₂, 0-50% EtOAc:hexano) para conseguir 5-cloro-N*2*-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina como una capa de color lavanda (43 mg, 29%). LCMS 529 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,23 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,58 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 6,55 (m, 2H), 4,08 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,88 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 3,17 (m, 8H), 1,98 (m, 2H), 1,21 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 19F-NMR: -135.

- 20 Ejemplo 1689. 2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-5-morfolin-4-il-fenoxi)-propionitrilo

25 1689a) 5-fluoro-2-nitro-fenol (3,05 g, 19,4 mmol; Alfa Aesar) en acetonitrilo (20 mL) se trató con morfolina (3,6 mL, 41 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras 40 horas en rt, la mezcla se calentó a 50 °C durante 6 horas para conducir a la finalización. La mezcla se concentró a aproximadamente medio volumen, se formó el precipitado y la mezcla se diluyó con 100 mL de agua. Los sólidos se recogieron y lavaron con agua (2 X 50 mL) y luego se secaron para conseguir 5-morfolin-4-il-2-nitro-fenol como un sólido de color amarillo (3,77 g, 87%). 1H-NMR (DMSO): 7,88 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 2,4, 9,6 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,70 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,41 (t, 4H, J = 4,8 Hz).

30 1689b) Se añadió 1,2-dibromoetano (1,50 mL, 17,4 mmol) a 5-morfolin-4-il-2-nitrofenol (0,792 g, 3,53 mmol) y carbonato de potasio (1,71 g, 12,4 mmol) en acetonitrilo (40 mL) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 72 horas (ningún cambio mediante HPLC) y luego se llevó a reflujo. Después de 4 días, 1 H-NMR indicó que el material de partida adquirido, mi LCMS, era en realidad el aducto 2:1 fenol-dibromoetano. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró sobre 5 g de Celite. La cromatografía (ISCO, 40 g, 0-40% EtOAc:hexano) obtuvo 4-[3-(2-bromo-etoxi)-4-nitro-fenil]-morfolina (447 mg, 38%) como un aceite incoloro. 1H-NMR (CDCl₃): 7,99 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,48 (m, 1H), 6,36 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,85 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,71 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,34 (t, 4H, J = 4,8 Hz).

40 1689c) Se añadió cianuro de sodio (79 mg, 1,6 mmol) a 4-[3-(2-bromo-etoxi)-4-nitro-fenil]-morfolina (447 mg, 1,35 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con 50 mL de Et₂O y 20 mL de agua. Se añadió DCM para solubilizar el ppt. Las capas se separaron y se extrajo la acuosa con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se concentraron al vacío y se recogieron en DCM para su aplicación en un cartucho de precarga de 25 g de SiO₂. La cromatografía (0-100% EtOAc:hexano) obtuvo 3-(5-morfolin-4-il-2-nitro-fenoxi)-propionitrilo como un sólido de color amarillo (212 mg, 57%) 1H-NMR (CDCl₃): 8,01 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,40 (s, 1H), 4,31 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,86 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 3,35 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,93 (t, 2H, J = 7,0 Hz).

50 1689d) 3-(5-morfolin-4-il-2-nitro-fenoxi)-propionitrilo (209 mg, 0,754 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (120 mg) en etanol (45 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,31 MPa (45 psi) durante 1 hora. La mezcla se filtró, se lavó con etanol y se añadió trietilamina (0,21 mL, 1,5 mmol) y 2,4,5-tricloro-pirimidina (0,13 mL, 1,1 mmol) al filtrado. La mezcla se agitó durante toda la noche, luego se vertió en 100 mL de agua y, posteriormente, se enfrió. Los sólidos se recogieron mediante filtración para obtener 3-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-morfolin-4-il-fenoxi]-propionitrilo como un sólido de color morado (195 mg, 66%). 1H-NMR (CDCl₃): 8,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,16 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,49 (s, 1H), 4,31 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,88 (t, 4H, J = 4,1 Hz), 3,15 (t, 4H, J = 4,1 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 5,2 Hz).

60 1689e) 3-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-morfolin-4-il-fenoxi]-propionitrilo (84 mg, 0,00021 mol), 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (47 mg, 0,00021 mol) y 10-ácido canforsulfónico (58 mg, 0,00025 mol) en alcohol isopropílico (2,0 mL) se irradió en un microondas CEM (140 °C, 30 minutos). La mezcla se diluyó con 2 mL de agua y 0,5 mL de bicarbonato de sodio saturado, luego se extrajo con DCM (2 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró sobre 1 g de Celite. La cromatografía (ISCO, SiO₂ cubierto de amina, 14 g, 25-100% EtOAc:hexano) obtuvo 3-(2-{5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-5-morfolin-4-il-fenoxi)-propionitrilo como un sólido de color rosa claro (91 mg, 74%). MP: 91-96 °C, LCMS 578 (M+H); 1H-NMR (CDCl₃): 8,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, 1H,

65

J = 7,9 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,50 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,88 (m, 4H), 3,53 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,14 (m, 4H), 2,90 (m, 6H), 2,72 (m, 6H).

5 Ejemplo 1690. 3-{2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-fenoxi}-propionitrilo

10 3-{2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-morfolin-4-il-fenoxi}-propionitrilo (88 mg, 0,22 mmol), 8-amino-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (46 mg, 0,22 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (7,8 mg, 0,033 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL) se irradió en un microondas CEM (140 °C, 30 minutos). La mezcla se diluyó con 2 mL de agua y 0,25 mL de bicarbonato de sodio saturado, se agitó durante 10 minutos y luego se enfrió durante 1 hora. Los sólidos resultantes se recogieron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para obtener 3-{2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-fenoxi}-propionitrilo como sólidos de color amarillo oscuro (94 mg, 75%). MP: 150-156 °C, LCMS 562 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,00 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,52 (s, 1 H), 4,27 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,90 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 3,23 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,38 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,09 (t, 2H, J = 7,0 Hz).

20 Ejemplo 1691. 2-[5-cloro-2-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

25 Se añadió 10-ácido canforsulfónico (77 mg, 0,33 mmol) a 9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (62 mg, 0,29 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (95 mg, 0,30 mmol) en alcohol isopropílico. La mezcla se irradió en un microondas CEM (130 °C, 40 minutos), dando lugar a un ~20% de conversión. La reacción se detuvo, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC, después se convirtió en base libre con resina de MP-carbonato en DCM/MeCN para obtener 2-[5-cloro-2-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida como una espuma morada (10 mg, 7%). LCMS 489 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,78 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 6,21 (s, 1H), 3,97 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,12 (m, 4H), 2,91 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 1,96 (m, 2H), 1,17 (t, 3H, J = 6,9 Hz); 19F-NMR: -111, -136.

30 Ejemplo 1692. 2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

35 1692a) 2-metil-6-nitro-benzoxazol (12,25 g, 68,76 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (500 mL) y ácido acético (4,00 mL, 70,4 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió tetrahidroborato de sodio (5,20 g, 138 mmol) durante 10 minutos y la reacción se agitó 0 °C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó de nuevo durante 2,5 horas. El borohidruro no disuelto se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para ~100 mL. El filtrado se vertió en agua (800 mL) y se neutralizó con polvo de bicarbonato de sodio. El extracto acuoso se extrajo con DCM (3x200 mL), el extracto orgánico se lavó con 100 mL de agua y 200 mL de 1:1 salmuera:bicarbonato de sodio saturado, después se secó sobre sulfato de sodio antes de filtrarse a través de un tapón de gel de sílice con una altura de 12,7 mm y un diámetro 50,8 mm, y se lavó con 500 mL de 1:1 DCM:EtOAc. El filtrado se concentró para producir 2-etilamino-5-nitro-fenol como un sólido de color amarillo (11,5g, 92%)

45 1692b) 2-etilamino-5-nitro-fenol (2,50 g, 13,7 mmol) se azeotrópó con tolueno para garantizar la sequedad, luego se disolvió en tetrahidrofurano (300 mL). Se añadió 3-bromo-1-propanol (1,50 mL, 16,6 mmol), tributilfosfina (5,5 mL, 22 mmol) y un 40% de DEAD con agua en tolueno (40:60, azodicarboxilato de dietilo:tolueno, 9,6 g) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. El disolvente se eliminó parcialmente (se eliminaron 300 mL) y la mezcla se diluyó con 300 mL de EtOAc, luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL), agua (2x100 mL) y salmuera (100 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en 15 g de SiO₂ y se cromatografiaron (ISCO, 120 g, 0-30% EtOAc:hexano) para obtener [2-(3-bromo-propoxi)-4-nitro-fenil]-etil-amina como un sólido de color amarillo. [2-(3-bromo-propoxi)-4-nitro-fenil]-etil-amina se disolvió en tetrahidrofurano (200 mL) y se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión) en aceite mineral (0,55 g). Después de 2 horas, no se observó ninguna reacción, de modo que se añadió N,N-dimetilformamida (10 mL). Después de agitarse toda la noche, la reacción estaba casi finalizada y se desactivó con agua, se diluyó con 500 mL de éter y luego se lavó con agua (50 mL), bicarbonato de sodio saturado (2x50 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío sobre 8 g de SiO₂, después se cromatografió (ISCO, 0-30% EtOAc:hexano, 120 g de SiO₂). El producto aislado tenía ~85% de pureza, con el bromuro de alquilo como la mayor impureza. La mezcla se volvió a disolver en DMF (20 mL). Se añadió tert-butóxido de potasio (0,23 g, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora, luego se añadió agua (100 mL). El precipitado se enfrió durante 20 minutos, luego se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2x50 mL) para obtener 9-etil-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (1,99 g, 48%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,83 (dd, 1H, J = 2,5, 8,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,60 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,38 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,11 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

65 1692c) 9-etil-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (0,865 g, 3,89 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (0,400 g) en etanol (25 mL) se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi).

Después de 2 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con etanol. La concentración al vacío produjo 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina en rendimiento cuantitativo. 1 H-NMR (CDC13): 6,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,32 (m, 2H), 4,04 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,43 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,14 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

5 1692d) Se añadió 10-ácido canforsulfónico (91 mg, 0,39 mmol) a 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (65 mg, 0,34 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (110 mg, 0,34 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (130 °C, 40 minutos). Se logró la conversión completa. La reacción se diluyó con 5 mL de bicarbonato y se recogió el ppt. El ppt se purificó mediante ISCO (12 g de SiO₂, 0-100% EtOAc:hexano) para producir 2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida como una espuma verde (68 mg, 43%). LCMS: 471 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,64 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,07 (q, 1H, J = 4,5 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,17 (m, 4H), 2,91 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 1,99 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 19F-NMR: -112

15 Ejemplo 1693. N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida

20 17e) Se añadió 10-ácido canforsulfónico (86 mg, 0,37 mmol) a 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (65 mg, 0,34 mmol) y N-((1R,2R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida (110 mg, 0,34 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (130 °C, 30 minutos). La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC, se concentró, se neutralizó con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g, 0,50 g, 1,345 mmol), se filtró y concentró para producir N-((1R,2R)-2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida como una espuma de color verde claro, MP: 108-110 °C; LCMS: 495 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 3,98 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,32 (m, 4H), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

30 Ejemplo 1694. 5-cloro-N*2*-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

35 Se añadió 10-ácido canforsulfónico (1,0E2 mg, 0,44 mmol) a 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (65 mg, 0,34 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amina (102 mg, 0,287 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (130 °C, 30 minutos). La mezcla se concentró y purificó, se concentró, se neutralizó con MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g, 0,50 g, 1,345 mmol), se filtró y se concentró para obtener 5-cloro-N*2*-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina como sólidos de color lavanda (150 mg, 100%). MP: = 185-188 °C, LCMS: 511 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,00 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,06 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,51 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,76 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,14 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,12 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,10 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

45 Ejemplo 1695. 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

50 10-ácido canforsulfónico (39 mg, 0,17 mmol) se añadió a 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (27 mg, 0,15 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina (51 mg, 0,15 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (130 °C, 30 minutos). La mezcla se concentró al vacío, se recogió en acetonitrilo y se purificó mediante HPLC para obtener 8-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona; compuesto con trifluoro-ácido acético (31 mg, 34%) como un liofilato blanco. LCMS: 472 (M+H), 1H-NMR (DMSO): 9,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,96 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,10 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 3,51 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 3,16 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,03 (m, 4H). 19F-NMR (DMSO): -74, -119.

55 Ejemplo 1696. 5-cloro-N*4*-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina

60 Se añadió 10-ácido canforsulfónico (39 mg, 0,17 mmol) a 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (34 mg, 0,15 mmol) y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina (51 mg, 0,15 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL). La mezcla se irradió en un microondas CEM (130 °C, 30 minutos). La mezcla se concentró al vacío, se recogió en acetonitrilo y se purificó mediante HPLC para obtener sal de ácido trifluoroacético de 5-cloro-N*4*-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina como una espuma blanca (14 mg, 14%). LCMS: 516 (M+H); 1H-NMR (CD₃CN): 11,24 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,80 (m, 3H), 4,00 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 4,6 Hz), 3,56 (m, 2H), 3,47 (t, 2H, J = 4,6 Hz), 3,26 (s, 3H), 3,20 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,15 (s, 3H), 2,80 (m, 3H), 2,45 (m, 1H); 19F-NMR (CD₃CN): -76, -120.

Ejemplo 1697. 2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

5 1697a) 5-nitro-3H-benzoxazol-2-ona (5,35 g, 29,7 mmol) en acetona (300 mL) se trató con carbonato de potasio (6,99 g, 50,6 mmol) y luego se añadió 1-bromo-3-cloropropano (10,0 mL, 101 mmol). Tras 45 minutos, la mezcla se calentó a 55 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con 100 mL de agua y 150 mL de EtOAc. Las capas se separaron, la orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de una almohadilla de 1,27 x 5,08 cm (alto x ancho) de SiO₂ y se concentró al vacío hasta casi llegar a la sequedad. El restante aceitoso se suspendió en 100 mL (5%) de EtOAc:hexano, dando lugar a la precipitación del producto. 10 Los sólidos se trituraron durante 2 horas para dividir los sólidos, se recogieron mediante filtración y se lavaron con hexano (2x60 mL). Después del secado, 3-(3-cloro-propil)-5-nitro-3H-benzoxazol-2-ona se aisló como sólidos de color amarillo (7,52 g, 99%). 1H-NMR (DMSO): 8,27 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,17 (m, 2H).

15 1697b) El hidróxido de potasio (2,19 g, 33,2 mmol) se disolvió en etanol (150 mL) y se añadió 3-(3-cloro-propil)-5-nitro-3H-benzoxazol-2-ona (8,11 g, 31,6 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se concentró al vacío y los sólidos se volvieron a disolver en N,N-dimetilformamida (150 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con 500 mL de EtOAc y se lavó con agua (4x50 mL). El extracto acuoso se volvió a extraer con 100 mL de EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener sólidos de color naranja, que se trituraron en un 10% éter:hexano (100 mL) durante toda la noche. Los sólidos de color naranja se recogieron y lavaron con hexano para producir 2-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico (6,45 g, 77%). 1H-NMR (DMSO): 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 4,25 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,19 (m, 3H).

25 1697c) Se añadió 1,00 M de hidróxido de potasio en agua (25 mL) a 2-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico (2,84 g, 10,7 mmol) en 2-metoxietanol (50 mL) y la reacción se calentó a 110 °C. Tras calentarse toda la noche, la mezcla se enfrió y se extrajo con DCM (2x50 mL); los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron y concentraron al vacío. El residuo se cromatografió (120 g de SiO₂, ISCO, 0-20% EtOAc:hexano) para producir 2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno como un sólido de color naranja (1,64 g, 79%). 1697d) 2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (278 mg, 1,43 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 mL) y se añadió acetaldehído (0,80 mL, 14 mmol). Se añadió ácido acético (0,15 mL, 2,6 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,85 g, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y bicarbonato de sodio (50 mL). La capas se separaron, la orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró al vacío seguido de cromatografía (ISCO, g SiO₂, 0-50% EtOAc:hexano) para conseguir 9-etil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno como un aceite naranja (272 mg, 85%). 1H-NMR (CDCl₃) 7,58 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,40 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,33 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 2,05 (tt, 2H, J = 5,2, 5,2 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

40 1697e) 9-etil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (486 mg, 2,19), 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (302 mg) y monohidrato de hidrazina (1,00 g, 20,0 mmol) en etanol (20 mL) se calentaron a 60 °C. Después de 4 horas, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. Tras la azeotropización con tolueno y el secado, 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina se aisló en rendimiento cuantitativo.

45 1697f) 9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina (57 mg, 0,30 mmol), 10-ácido canforsulfónico (72,3 mg, 0,311 mmol) y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (93 mg, 0,30 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos). La reacción se diluyó con agua (1 mL) y bicarbonato de sodio saturado (1 mL), se diluyó con EtOAc (20 mL) y agua (10 mL). A la separación y a la extracción (2x10 mL de EtOAc) le siguió el secado y la cromatografía (0-70% EtOAc:hexano) para obtener el producto como un aceite. Este aceite se recogió en éter y metanol y se añadió 4N de HCl/dioxano para obtener hidrocloreuro de 2-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (67 mg, 44%). MP = 168-170 °C; LCMS: 471 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,70 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,47 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 2,72 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 1,09 (t, 3H, J = 7,0 Hz)

Ejemplo 1698. 3-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico 4

60 (9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina (57 mg, 0,30 mmol), 10-ácido canforsulfónico (72,3 mg, 0,311 mmol) y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (9,0E1 mg, 0,30 mol) en alcohol isopropílico (2,0 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos). La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (1 mL) y agua (6 mL). Los sólidos floculantes se separaron del residuo aceitoso en los lados del vial, se filtraron y se lavaron con agua. Los sólidos se separaron al vacío para producir 3-[5-cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (67 mg, 49%). MP = 153-155 °C; LCMS: 459 (M+H); 1 H-NMR (CDC13): 11,27 (s, 1H), 8,31 (d,

1H, J = 5,1 Hz), 8,08 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,02 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,03 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

5 Ejemplo 1699. (1R,2S,3R,4S,5S,6R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5,6-dihidroxi-biciclo[2,2,2]heptano-2-amida de ácido carboxílico

10 Se añadió 0,16 M de tetróxido de osmio en agua (50 µL) a (1S,2S,3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-amida de ácido carboxílico (152 mg, 0,306 mmol) y 4-metil-morfolin 4-hidrato de óxido (65 mg, 0,48 mmol) en acetona (10 mL) y agua (1,0 mL) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. La reacción se diluyó con DCM (15 mL), se lavó con agua (2x5 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía del residuo (ISCO 12 g de SiO₂, 0-10% MeOH:DCM) produjo (1R,2S,3R,4S,5S,6R)-3-[5-cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5,6-dihidroxi-biciclo[2,2,2]heptano-2-amida de ácido carboxílico como sólidos de color marrón (110 mg, 67%). MP: 164-170 °C; LCMS: 531 (M+H); ¹H-NMR, (CDC13): 8,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,73 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,32 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,97 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,49 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 2,98 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,12 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

20 Ejemplo 1700. 2-[4-(2-aliloxi-6-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

25 1700a) 1,3,5-trifluoro-2-nitro-benceno (5,30 g, 0,0299 mol) y carbonato de potasio (4,96 g, 0,0359 mol) se mezclaron en dimetilsulfóxido (40,0 mL) y se añadió morfolina (2,74 mL, 0,0314 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, luego se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante gel de sílice usando un gradiente de 0-40% de EtOAc/hexano como el disolvente de elución produjo 4-(3,5-difluoro-4-nitro-fenil)-morfolina (2,85 g, 39%) como un sólido de color amarillo. MP = 112-114 °C; LCMS = 245 (M+H); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,45-6,37 (m, 2H), 3,86 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,33 (t, 4H, J = 4,5 Hz); ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ -115.

30 1700b) Se añadió 2-propeno-1-ol (0,160 g, 2,75 mmol) a 4-(3,5-difluoro-4-nitro-fenil)-morfolina (0,616 g, 2,52 mmol) y carbonato de potasio (0,783 g, 5,66 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL). La mezcla se calentó a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 4 días, la reacción había alcanzado una conversión de ~75%. La reacción se enfrió, dispersó en agua (50 mL) y éter (100 mL) y se separó. La capa orgánica se lavó con agua (2x50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío sobre 2,5 g de SiO₂. La cromatografía (ISCO, 40 g, 0-50% EtOAc:hexano) obtuvo el material de partida seguido de fracciones mixtas y, posteriormente, las fracciones limpias de 4-(3-aliloxi-5-fluoro-4-nitro-fenil)-morfolina (203 mg, 29%). ¹H-NMR (CDC13): 6,18 (d, 1H, J = 19 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 5,98 (ddt, 1H, J = Hz), 5,44 (d, 1H, J = 17,3 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,62 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 3,84 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,24 (t, 4H, J = 4,5 Hz).

35 40 1700c) Se añadió azufre (0,320 g, 9,98 mmol) a tetrahidrobórato de sodio (0,126 g, 3,33 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL). Después de 5 minutos, se añadió una solución de 4-(3-aliloxi-5-fluoro-4-nitro-fenil)-morfolina (0,188 g, 0,666 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió y se diluyó con 25 mL de bicarbonato de sodio saturado, luego se extrajo con EtOAc (2x25 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (10 mL) y salmuera (25 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se dispersó en EtOAc (20 mL) y 1N de HCl (20 mL), el precipitado resultante se separó mediante filtración. El filtrado se separó, el extracto acuoso se lavó con EtOAc (2 x 25 mL), luego se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio saturado antes de extraerse con DCM (2 x 20 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 2-aliloxi-6-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (108 mg, 64%). LCMS: 253 (M+H), ¹H-NMR (CDCl₃): 6,30 (m, 2H), 6,06 (m, 1H), 5,42 (d, 1H, J = 17 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 4,55 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,00 (m, 4H); ¹⁹F-NMR (CDCl₃): -133.

45 50 1700d) 10-ácido canforsulfónico (3,4 mg, 0,015 mmol), 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (28 mg, 0,15 mmol) y (2-aliloxi-6-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina (59 mg, 0,15 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos). La solución se neutralizó mediante la adición de MP-carbonato (carga de 2,69 mmol/g; 0,10 g, 0,269 mmol), se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se cromatografió (ISCO, 12 g de SiO₂, 0-100% EtOAc:hexano) para obtener el producto como segundo pico de elución. El producto aislado se contaminó en una proporción 1:1 con el restante 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona según lo determinado por ¹H-NMR. La mezcla de producto y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (32 mg) se disolvió en dioxano (5 mL) y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 mL). Se añadió cloroformiato de 9-fluorenilmetil (21 mg, 0,081 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. HPLCS/LCMS mostró la incorporación de FMOC en la anilina impura. Se añadió una segunda alícuota de cloroformiato de 9-fluorenilmetil (42 mg, 0,16 mmol) y se agitó durante 48 horas más. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (5 mL). Las capas se separaron, se extrajo la acuosa con 5 mL de DCM y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron sobre 1,5 g de SiO₂. La cromatografía (ISCO, 12 g, 0-85% EtOAc:hexano) obtuvo los 4 picos

mayores, el último eluyente al 80% siendo 2-[4-(2-alloxi-6-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona como una espuma beige (14 mg, 17%). LCMS: 555 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,01 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,15 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,86 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,30 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 5,21 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,52 (m, 2H), 4,41 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,86 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 2,78 (t, 2H, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 1701. 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

1701a) Se añadió anhídrido acético (1,00 mL, 10,6 mmol) a una solución de 2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (0,580 g, 2,99 mmol), 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,1 mmol; Acros) y trietilamina (1,0 mL, 7,2 mmol) en acetonitrilo (10 mL; Acros). La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La conversión fue moderada, de modo que la mezcla se calentó a 50 °C durante el fin de semana. La conversión se concentró al vacío, se diluyó con 25 mL de EtOAc, luego se lavó con 1N de HCl (10 mL), bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y salmuera (10 mL). Tras el secado sobre sulfato de sodio, la solución se concentró y el residuo se cromatografió (ISCO, 80 g de SiO₂, 0-65% EtOAc:hexano) para obtener 1-(2-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona como sólidos de color amarillo claro (522 mg, 74%). La mezcla de rotámeros en 1H-NMR dio lugar a señales muy amplias para los metilenos alifáticos. 13C-NMR (CDCl₃): 169,8, 160,3, 142,7, 134,3, 124,8, 124,6, 122,6, 71,1, 45,0, 28,0, 22,4

1701 b) 1-(2-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (0,520 g, 2,20 mmol) y un 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (0,12 g) en etanol (40 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,20 MPa (30 psi) durante toda la noche. La mezcla se filtró y se lavó con etanol (100 mL). Se concentró al vacío para obtener 1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (450 mg, 99%). 1H-NMR (CDCl₃): 6,94 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,56 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,73 (m, 1H).

1701 c) 1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (55 mg, 0,27 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (89 mg, 0,28 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (12 mg, 0,052 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). Los contenidos se concentraron al vacío, se purificaron mediante HPLC y se liofilizaron para obtener 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color blanquecino (104 mg, 65%). MP 125-128 °C; LCMS: 485 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,19 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,57 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,73 (d, 3H, J = 4 Hz), 2,60 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).

Ejemplo 1702. 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (55 mg, 0,27 mmol), 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (88 mg, 0,29 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (12 mg, 0,052 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos; 140 °C, 20 minutos; 140 °C, 60 minutos; 140 °C, 20 minutos). La mezcla se concentró al vacío y se suspendió en DMSO (3,5 mL), que dio lugar a una cantidad significativa de sólido para formar. Los sólidos se trituraron en hexano:EtOAc, se lavaron con hexano y se secaron al vacío para obtener 3-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamidas de ácido carboxílico como un sólido de color blanquecino (45 mg, 36%). MP >260 °C; LCMS: 473 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 11,64 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,60 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,80 (m, 4H).

Ejemplo 1703. 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (55 mg, 0,27 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida (85 mg, 0,29 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (12 mg, 0,052 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). Los contenidos se neutralizaron con 1 mL de bicarbonato de sodio saturado y se diluyeron con 4 mL de agua para obtener una solución turbia. Esta solución se añadió a agua en agitación (10 mL), lo que dio lugar al ppt del objetivo y las trazas de cloropirimidina. El sólido se cromatografió (SiO₂, 0-100% EtOAc:hexano) para obtener 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida como una espuma de color amarillo claro (54 mg, 43%). LCMS: 467 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 11,51 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,60 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,91 (d, 1H, J = 4 Hz), 2,77 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,74 (m, 4H).

Ejemplo 1704. 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

5 1704a) Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,50 mL, 6,3 mmol; Acros) a una solución de 2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (0,58 g, 3,0 mmol), trietilamina (1,0 mL, 7,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,1 mmol; Acros) en acetonitrilo (10 mL) (Cambio de color exotérmico e inmediato hacia una mezcla oscura). La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió pirrolidina (2,0 mL, 24 mmol), puesto el HPLC había mostrado la primera acilación para completarse. Tras agitarse durante toda la noche, la mezcla se diluyó con DCM (30 mL) y agua (30 mL), se separaron las capas y la acuosa se extrajo con 10 mL de DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron y luego se concentraron. El residuo se cromatografió (ISCO, 40 g, 0-5% MeOH:DCM) para obtener 1-(2-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona como un aceite amarillo (807 mg, 88%). 1H-NMR (CDCl₃): rotámeros, amplia gama; 13C-NMR (CDCl₃): 169,8, 160,3, 142,5, 133,6, 124,8, 124,2, 122,1, 70,9, 57,6, 54,0, 45,3, 28,0, 23,7

15 1704b) 1-(2-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (0,402 g, 1,32 mmol) y un 10% de paladio sobre carbón (50% húmedo) (0,1 g) en tetrahidrofurano (10 mL; EMD) y etanol (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,17 MPa (25 psi) durante toda la noche. La filtración y el lavado con etanol (50 mL) seguido de la concentración obtuvo 1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona como un aceite en rendimiento cuantitativo. 1H-NMR (CDCl₃): 6,93 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,57 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,01 (s ancho, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 0,86 (m, 1H).

20 1704c) 1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (61 mg, 0,22 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (75 mg, 0,24 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (63 mg, 0,27 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). Los contenidos se concentraron al vacío, se purificaron mediante HPLC y se liofilizaron para producir 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color blanquecino (51 mg, 34%). LCMS: 554 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,60 (m, 5H), 2,96 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (d, 3H, J = 4 Hz), 1,90 (m, 6H).

25 Ejemplo 1705. 3-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

30 1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (61 mg, 0,22 mmol); 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (72 mg, 0,24 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (63 mg, 0,27 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). Los contenidos se concentraron al vacío, se purificaron mediante HPLC y se liofilizaron para producir 3-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color melocotón (72 mg, 50%). LCMS: 542 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 11,65 (s, 1H), 9,80 (m, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,62 (m, 1H), 4,33 (m, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,78 (d, 3H, J = 4 Hz), 2,04 (m, 1H), 1,88 (m, 5H).

35 Ejemplo 1706. 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

40 1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (61 mg, 0,22 mmol); 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida (71 mg, 0,24 mmol), y 10-ácido canforsulfónico (63 mg, 0,27 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 C, 40 minutos). Los contenidos se concentraron al vacío, se purificaron mediante HPLC y se liofilizaron para producir 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color melocotón claro (50 mg, 35%). LCMS: 536 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 11,53 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 2,85 (d, 3H, J = 4 Hz), 2,03 (m, 1H), 1,87 (m, 5H).

45 Ejemplo 1707. 2-[5-cloro-2-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

50 1707a) Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,02 g, 4,82 mmol) a 2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (0,312 g, 1,61 mmol) en acetonitrilo (15 mL) y ácido acético (0,20 mL, 3,5 mmol), después se añadió 13 M de formaldehído en agua (0,60 mL). Después de 45 min, la mezcla se vertió en 100 mL de EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3X 30 mL) y salmuera (50 mL). Tras el secado sobre sulfato de sodio y la

concentración, el residuo se cromatografió (ISCO, 40 g, 0-40% EtOAc:hexano) para producir 9-metil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno como un sólido de color naranja (298 mg, 89%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,65 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,61 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,29 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,33 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,86 (t, 3H), 2,08 (tt, 2H, J = 5,8, 6,0 Hz)

5 1707b) 9-metil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (0,296 g, 1,42 mmol) y un 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (0,097 g) en etanol (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,20 MPa (30 psi) durante toda la noche. La mezcla se filtró y se lavó con 20 mL de etanol. El filtrado se concentró para producir 9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina como un sólido de color blanco (206 mg, 81%). 10 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 6,77 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,21 (s, 1H), 6,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,35 (s ancho, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,86 (s, 3H), 1,99 (tt, 2H, J = 5,5, 5,6 Hz).

15 1707c) 9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina (51 mg, 0,29 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (95 mg, 0,30 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (81 mg, 0,35 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). Los contenidos se concentraron al vacío, se purificaron mediante HPLC y se liofilizaron para producir 2-[5-cloro-2-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético (29 mg, 18%) como un liofilato de color amarillo. LCMS: 457 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 20 9,45 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,17 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,91 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,73 (m, 6H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 1708. 2-[5-cloro-2-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

25 9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina (51 mg, 0,29 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida (92 mg, 0,31 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (81 mg, 0,35 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). Los contenidos se concentraron al vacío, se purificaron mediante HPLC y se liofilizaron para producir 2-[5-cloro-2-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético (45 mg, 28%) como un liofilato de color amarillo. LCMS: 439 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 30 11,83 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 2,00 (m, 2H).

35 Ejemplo 709. 2-[4-(2-aliloxi-4-dimetilamino-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

40 1709a) 1,3,5-trifluoro-2-nitro-benceno (6,16 g, 34,8 mmol; TCl) y carbonato de potasio (15,5 g, 112 mmol; EDM) se mezclaron en dimetilsulfóxido (75 mL; EDM) y se añadió hidrocloreuro de dimetilamina (3,01 g, 36,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida sobre 13g SiO₂. La cromatografía (EtOAc:hexano 0-20%) produjo primero (3,5-difluoro-2-nitro-fenil)-dimetil-amina como un aceite de color amarillo (79%). Se resolvió la columna y la elución (EtOAc:hexano 20-40%) y luego se produjo (3,5-difluoro-4-nitro-fenil)-dimetilamina como un sólido de color amarillo (635 mg, 9%). 1 H-NMR (CDCl₃): 6,18 (d, 2H, J = 13 Hz), 3,07 (s, 6H); 19F-NMR (CDCl₃): -116

45 1709b) (3,5-difluoro-4-nitro-fenil)-dimetil-amina (0,630 g, 3,12 mmol) y 19,1 M de hidróxido de sodio en agua (0,400 mL) en agua (4 mL) y dimetilsulfóxido (8 mL) se calentó a 70 °C. Además, se añadió DMSO (8 mL) para solubilizar la mezcla. Tras 2 horas, la solución se enfrió y después se acidificó con 12,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (0,80 mL). El precipitado amarilla se recogió usando agua para ayudar en la transferencia y para que enjuagara los sólidos. 5-dimetilamino-3-fluoro-2-nitro-fenol se aisló como sólidos de color amarillo (598 mg, 96%). 1H-NMR (DMSO): 11,10 (s, 1H), 6,29 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,02 (s, 1H), 3,01 (s, 6H); 19F-NMR (DMSO): -118.

55 1709c) Se añadió 3-yodo-1-propileno (0,30 mL, 3,3 mmol) a 5-dimetilamino-3-fluoro-2-nitro-fenol (0,592 g, 2,96 mmol) y carbonato de potasio (1,1 g, 7,9 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con éter (120 mL) y agua (50 mL), se separaron las capas y la acuosa se volvió a extraer con 25 mL de éter. Los orgánicos combinados se lavaron con agua (60 mL) y salmuera (60 mL). Tras el secado sobre sulfato de sodio, la solución se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (ISCO, 52g SiO₂, EtOAc:hexano 0-50%) para producir (3-aliloxi-5-fluoro-4-nitro-fenil)-dimetil-amina como un sólido de color amarillo (0,61 g, 86%). 1H-NMR (CDCl₃): 6,01 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,46 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 5,32 (d, 1H, J = 10,6 Hz), 4,63 (m, 2H), 3,03 (s, 6H); 19F-NMR (CDCl₃): -119.

60 1709d) Se añadió azufre (1,2 g, 38 mmol) a tetrahidrobórato de sodio (0,48 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). Tras 20 minutos, se añadió una solución de (3-aliloxi-5-fluoro-4-nitro-fenil)-dimetil-amina (0,61 g, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), y tras 20 minutos la mezcla se calentó a 60 °C durante 2,5 horas más. La mezcla se desactivó con 100 mL de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc (3X 50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en N-metilpirrolidona

- (10 mL) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,65 mL, 3,7 mmol) y 2,4,5-tricloro-pirimidina (0,60 mL, 5,2 mmol). La mezcla se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C. Después de 2 horas, la solución se enfrió, se diluyó con 100 mL de éter y se lavó con agua (3x20 mL) y salmuera (50 mL). El extracto acuoso se volvió a extraer con DCM (250 mL), luego se diluyó con 100 mL de éter y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se diluyeron con un volumen equivalente de hexano antes de que se filtrasen por una almohadilla circular de gel de sílice de 5,08 x 7,62 cm (alto x ancho) para eliminar las impurezas de color de partida. El filtrado se concentró y se cromatografió (ISCO 80 g de gel de sílice, 0-20% EtOAc:hexano) con el producto eluyendo al 20%. El siguiente cromatado: 2-aliloxi-N(1)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-6-fluoro-N(4),N(4)-dimetil-benceno-1,4-diamina se aisló como una capa de color verde (140 mg, 15% en dos fases). 1 H-NMR (CDC13): 8,11 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,12 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 5,97 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,32 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 5,23 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 4,55 (m, 2H), 2,96 (s, 6H); 19F-NMR (CDC13): -118.
- 1709e) 10-ácido canforsulfónico (51 mg, 0,22 mmol), 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (37 mg, 0,19 mmol) y 2-aliloxi-N(1)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-6-fluoro-N(4),N(4)-dimetil-benceno-1,4-diamina (69 mg, 0,19 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) (con trazas de DCM para solubilizar con calor) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). La mezcla se pasó a través de un filtro y 2-[4-(2-aliloxi-4-dimetilamino-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona; compuesto con ácido trifluoroacético aislado mediante HPLC preparativa como un liofilato de color blanquecino (22 mg, 18%). LCMS: 513 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,38 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,22 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 5,23 (d, 1H, J = 17 Hz), 5,07 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,55 (m, 2H), 4,17 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,18 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 2,57 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 19F-NMR (DMSO): -74, -120.
- Ejemplo 1710. N⁴-(2-aliloxi-4-dimetilamino-6-fluoro-fenil)-5-cloro-N²-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina
- 2-aliloxi-N(1)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-6-fluoro-N(4),N(4)-dimetil-benceno-1,4-diamina (69 mg, 0,19 mmol), 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (46 mg, 0,21 mmol), y 10-ácido canforsulfónico (107 mg, 0,461 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) (con trazas de DCM para solubilizar con calor) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). La mezcla se pasó a través de un filtro y N(4)-(2-aliloxi-4-dimetilamino-6-fluoro-fenil)-5-cloro-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-pirimidina-2,4-diamina; compuesto con ácido trifluoroacético aislado mediante HPLC preparativa como un liofilato de color blanquecino (22 mg, 17%). LCMS: 541 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,60 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,23 (m, 2H), 5,87 (m, 1H), 5,24 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 5,10 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,55 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,34 (m, 5H), 2,97 (m, 7H), 2,85 (m, 1H); 19F-NMR (DMSO): - 74,-120.
- Ejemplo 1711. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida
- 1711a) Análogamente al ejemplo 308a, 2-amino-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida se preparó a partir de 3-anhídrido fluoroisatoico en un rendimiento del 49%. 1H-NMR (CDC13): 7,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,28 (m, 2H); 19F-NMR (CDC13): -135.
- 1711b) Análogamente al ejemplo 308b, N-ciclopropilmetil-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-benzamida se preparó en un rendimiento del 78%. MP 210-213 °C; LCMS: 355 (M+H); 1H-NMR, (CDC13): 9,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 3,27 (m, 2H), 1,01 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,25 (m, 2H); 19F-NMR (CDC13): -111.
- 1711 c) 10-ácido canforsulfónico (88 mg, 0,38 mmol), N-ciclopropilmetil-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-benzamida (110 mg, 0,30 mmol;) y 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (66 mg, 0,30 mmol) en alcohol isopropílico (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). Después de la purificación HPLC, 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético se aisló como un liofilato de color blanco (52 mg, 26%). LCMS: 539 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,77 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,70 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,08 (m, 3H) 2,98 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 0,92 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,16 (m, 2H); 19F-NMR (DMSO): - 74,-116.
- Ejemplo 1712. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida
- 10-ácido canforsulfónico (21 mg, 0,090 mmol), 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[diazepina-2-ona (53 mg, 0,30 mmol) y N-ciclopropilmetil-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-benzamida (110 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). Debido a la pobre solvatación, solo se produjo conversión parcial. Se añade alcohol isopropílico (2mL) y se irradia 3 horas más a 120 °C. Se manipula vertiendo en 20 mL de 1:1 agua:bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con DCM (2x15 mL), se lava con salmuera, se

seca sobre sulfato de sodio y se concentra sobre 1 g de gel de sílice. Cromatografía (ISCO, 2X12 g de sílice, 0-5% MeOH:DCM) para obtener 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida como una capa de color blanquecino (60 mg, 40%). LCMS: 495 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,32 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,09 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,31 (s, 2H), 3,07 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,55 (m, 2H), 2,03 (m, 4H), 0,89 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,14 (m, 2H); 19F-NMR (DMSO): -115.

Ejemplo 1713. 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

1-(2-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (56 mg, 0,00027 mol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (92,4 mg, 0,000272 mol) y 10-ácido canforsulfónico (16 mg, 0,00068 mol) en alcohol isopropílico (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 60 minutos). La mezcla se añadió gota a gota agitándose con 20 mL de 1:1 agua:bicarbonato de sodio saturado, lo que dio lugar a una suspensión que se agrupó en sólidos de color marrón. Los sólidos se agitaron durante 30 min., se dejaron reposar y se recogieron. Los sólidos se cromatografiaron (ISCO, 2X12 g, 0-100% EtOAc:hexano) para producir 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como una espuma de color naranja (64 mg, 46%). LCMS: 509 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 8,65 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,31 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 4,77 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,76 (m, 4H); 19F-NMR (CDCl₃): -112.

Ejemplo 1714. 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

1714a) 3-(3-cloro-propil)-6-nitro-3H-benzoxazol-2-ona se preparó en un rendimiento del 95% análogamente al ejemplo 1697a como sólidos de color amarillo.

1714b) 3-(3-cloro-propil)-6-nitro-3H-benzoxazol-2-ona (5,08 g, 19,8 mmol) y etóxido de potasio (1,80 g, 21,4 mmol) en N-metilpirrolidona (60 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A las 24 horas. Se añadió una alícuota adicional de etóxido de potasio (0,91 g, 11 mmol). Tras agitar toda la noche, la solución se vertió en éter (100 mL) y agua (50 mL), se separó y se extrajo 2x100 mL de éter. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2x50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se pulverizó en gel de sílice y se cromatografió (ISCO, 0-30% EtOAc:hexano) para producir 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico como un sólido de color amarillo (2,657 g, 50%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,84 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,85 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,26 (m, 3H).

1714c) Se añadió 1,00 M de hidróxido de potasio en agua (38 mL) a 3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-éster etílico de ácido carboxílico (1,967 g, 7,388 mmol) en 2-metoxietanol (80 mL) a 80 °C y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La solución se enfrió y se diluyó con 200 mL de agua y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2x50 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno como un sólido de color amarillo (1,34 g, 93%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,34 (s, 1H), 4,25 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,49 (m, 2H), 2,09 (m, 2H).

1714d) Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,50 mL, 6,3 mmol; Acros) a una solución de 3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (0,580 g, 2,99 mmol), trietilamina (1,0 mL, 7,2 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,1 mmol; Acros) en acetonitrilo (40 mL). La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 3,5 horas, se añadió pirrolidina (2,0 mL, 24 mmol) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL) y agua (30 mL), se separaron las capas y se extrajo la acuosa con 10 mL de DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron, luego se concentraron sobre 4,5 g de Celite. El residuo se cromatografió (ISCO, 80g alúmina básica, 0-70% EtOAc:hexano) para producir (3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona como un aceite amarillo (664 mg, 74%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,92 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,2-4,6 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 4H).

1714e) 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (0,09 g), 1-(3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (0,262 g, 0,858 mmol) e hidrato de hidrazina (0,25 g, 5,0 mmol) en etanol (20 mL) se calentó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite y se lavó con 50 mL de metanol. El filtrado se concentró y se azeotrópó con 3X30 mL de tolueno para producir 1-(3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona como un aceite amarillo (226 mg, 96%). 1H-NMR (CDCl₃): 6,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,41 (s, 1H), 6,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,82 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,39 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,68 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,66 (m, 1H).

1714f) 1-(3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (75 mg, 0,27 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (85,8 mg, 0,272 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (79,1 mg, 0,340 mol) en alcohol isopropílico (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). La

- mezcla se purificó mediante HPLC para producir 2-{5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color beige (27 mg, 15%). LCMS: 554 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,79 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,54 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 1,90 (m, 6H). 19F-NMR (DMSO): -74, -114
- 5 Ejemplo 1715. 3-{5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 10 1-(3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (75 mg, 0,00027 mol), 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (82,6 mg, 0,000272 mol) y 10-ácido canforsulfónico (79,1 mg, 0,000340 mol) en alcohol isopropílico (3 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). La mezcla se purificó mediante HPLC para producir 3-{5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico;
- 15 compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color marrón claro (62 mg, 35%). LCMS: 542 (M+H); 1 H-NMR (DMSO): 11,70 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,79 (m, 1 H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (m, 1 H), 7,35 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 7,80 (m, 6H).
- 20 Ejemplo 1716. 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida
- 25 1-(3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (75 mg, 0,00027 mol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (92,4 mg, 0,000272 mol) y 10-ácido canforsulfónico (79,1 mg, 0,000340 mol) en alcohol isopropílico (4 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). La solución se purificó mediante HPLC para conseguir 2-{5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-acetilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 30 compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color blanquecino (72 mg, 38%). LCMS: 578 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,78 (m, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,95 (m, 1 H), 8,22 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,12 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 1,82 (m, 6H); 19F-NMR (DMSO): -74, -115.
- 35 Ejemplo 1717. 2-{5-cloro-4-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-6-fluoro-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 40 16 M de tretóxido de osmio en agua (21 uL) se añadió a 4-metil-morfolina 4-óxido; hidrato (22 mg, 0,16 mmol) y 2-[4-(2-aliloxi-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (24 mg, 0,051 mmol) en acetona (1,0 mL) y agua (0,10 mL) y se agitó en un vial durante toda la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC y se liofilizó para producir 2-{5-cloro-4-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-6-fluoro-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona, compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color blanco (18 mg, 57%). LCMS: 504 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 4,25 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,67 (m, 1 H), 3,33 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,63 (m, 2H).
- 45 Ejemplo 1718. 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 50 1718a) Se añadió 1,00 M de complejo borano-THF en tetrahidrofurano (10,0 mL; Acros) a 1-(3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-pirrolidina-1-il-etanona (0,401 g, 1,31 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se calentó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se desactivó con 1N HCl (5 mL) y se agitó durante 1 hora a 60 °C. La solución se neutralizó vertiéndola en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (3X). El extracto se secó y se concentró al vacío para obtener 3-nitro-9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno como un aceite (270 mg, 70 %).
- 55 1718b) 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (174 mg) y 3-nitro-9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (270 mg, 0,93 mmol) en etanol (15 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi) durante toda la noche. La mezcla se filtró sobre Celite y se lavó con 60 mL de etanol. Tras concentrarlo, se obtuvo 9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina como un aceite (224 mg, 92%). 1H-NMR (CDCl₃): 6,80 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,34 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,44 (s ancho, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,14 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,56 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 4H).
- 60 1718 c) 10-ácido canforsulfónico (171 mg, 0,736 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (91 mg, 0,29 mmol) y 9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (74 mg, 0,28 mmol) en alcohol isopropílico (3,0 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 60 minutos). La mezcla se purificó mediante HPLC y se liofilizó para obtener 2-{5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida; compuesto con ácido
- 65

trifluoroacético como un liofilato blanco (38 mg, 20%). LCMS: 540 (M+H); ¹H-NMR (DMSO): 9,39 (m, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,89 (m, 6H), 3,35 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,74 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 1,9 (m, 6H).

5 Ejemplo 1719. 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

10 10-ácido canforsulfónico (171 mg, 0,736 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (101 mg, 0,298 mmol) y 9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (74 mg, 0,28 mmol) en alcohol isopropílico (3,0 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 60 minutos). La mezcla se purificó mediante HPLC y se liofilizó para obtener 2-[5-cloro-2-[9-(2-pirrolidina-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato blanco (63 mg, 33%). LCMS: 564 (M+H); ¹H-NMR (DMSO): 9,38 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,00 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 3,06 (m, 2H), 1,92 (m, 6H), 4 señales oscurcidas por el pico del disolvente de agua.

20 Ejemplo 1720. 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

1720a) 2-etilamino-4-nitro-fenol se preparó en rendimiento cuantitativo a partir de 2-metil-5-nitrobenzoxazol análogamente al ejemplo 1692a. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,55 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,92 (s ancho, 2H), 3,24 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

25 1720b) Se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión) en aceite mineral (7,9 g) a 2-etilamino-4-nitro-fenol (10,2 g, 56,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (600 mL). Después de 45 min, se añadió 3-cloro-2-clorometil-1-propileno (8,00 mL, 69,1 mmol) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 días. La mezcla se desactivó con 10 mL de bicarbonato de sodio saturado y se concentró a 1/5 de volumen. El restante se vertió en bicarbonato de sodio saturado (200 mL) y se extrajo con éter (2x200 mL). Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (200 mL) y salmuera (3x100 mL). Después secarlo sobre sulfato de sodio, el residuo se concentró y la olefina cruda se disolvió en acetona (600 mL) y agua (60 g); se añadió 4-metil-morfolina 4-óxido; hidrato (14,8 g, 109 mmol) y 0,077 M de tetróxido de osmio en terbutanol (10,0 mL) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 7 días. Más tarde, la mezcla se concentró a 1/3 de volumen y se dispersó en EtOAc y agua. Después de la extracción, la mezcla se secó, se concentró y se cromatografió (ISCO 120 g de sílice, 0-65% EtOAc:hexano). 9-etil-7-hidroximetil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol se aisló como sólidos de color de color amarillo (8,44 g, 56%). ¹H-NMR (CDCl₃): 7,63 (m, 2H), 6,95 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,09 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,2-3,5 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

40 1720c) Hidrogenación de 9-etil-7-hidroximetil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol (0,225 g, 0,839 mmol) en etanol (15 mL) con 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (89 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi) durante 6 horas seguido de filtración produjo 2-amino-9-etil-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol en rendimiento cuantitativo como un aceite (199 mg). ¹H-NMR (DMSO): 9,7 (s ancho, 3H), 6,80 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,64 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,96 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,81 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,22 (m, 6H), 1,05 (m, 3H).

45 1720d) 10-ácido canforsulfónico (107 mg, 0,462 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (132 mg, 0,420 mmol) y 2-amino-9-etil-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol (0,100 g, 0,420 mmol) en alcohol isopropílico (3,0 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). La purificación mediante HPLC produjo 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético (51 mg, 19%) como un liofilato de color amarillo. LCMS: 517 (M+H); ¹H-NMR (DMSO): 9,38 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,85 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,40 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,73 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

55 Ejemplo 1721. 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

60 10-ácido canforsulfónico (107 mg, 0,462 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (142 mg, 0,420 mmol) y 2-amino-9-etil-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol (0,100 g, 0,420 mmol) en alcohol isopropílico (3,0 mL) y la mezcla se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). La purificación mediante HPLC produjo 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético (73 mg, 26%) como un liofilato de color beige. LCMS: 541 (M+H); ¹H-NMR (DMSO): 9,19 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,46 (d, 1H,

J = 9,1 Hz), 4,00 (d, 2H, J = 3,3 Hz), 3,85 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,40 (s, 2H), 3,10 (m, 5H), 1,05 (t, 3H, J = 6,6 Hz).

5 Ejemplo 1722. 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

10 1722a) Se añadió peryodato de sodio (0,454 g, 2,12 mmol) a 9-etil-7-hidroximetil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol (0,114 g, 0,425 mmol) en acetona (15 mL) y agua (5 mL). Después de 1 hora, la mezcla heterogénea se diluyó con agua (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL), lo que no dio lugar a una mezcla heterogénea. La mezcla se agitó durante toda la noche y posteriormente se dispersó en agua y DCM. La extracción con DCM y el lavado con salmuera, seguido del secado, dieron lugar a 9-etil-2-nitro-8,9-dihidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ona (74 mg, 74%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,42 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

15 1722b) Morfolina (0,10 mL, 1,1 mmol) y 9-etil-2-nitro-8,9-dihidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ona (74 mg, 0,31 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se agitó durante 4 horas, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,13 g, 0,63 mmol). Después de agitar toda la noche, se observó una mezcla de productos. La mezcla de reacción se dispersó en DCM y bicarbonato de sodio saturado; el orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía (0-100% EtOAc:hexano) produjo 9-etil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol (23 mg, 31%) y 9-etil-7-morfolin-4-il-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (60 mg, 60%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,55 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,72 (m, 5H), 3,37 (m, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

20 1722c) 9-etil-7-morfolin-4-il-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (59 mg, 0,19 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (50% mojado) (25 mg) en etanol (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi) durante 6 horas. 9-etil-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina (46 mg, 86%) se aisló después del filtrado y la concentración. 1H-NMR (CDCl₃): 6,64 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,06 (s, 1H), 6,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,28 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,69 (m, 5H), 3,23 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,66 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

25 1722d) 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (53 mg, 0,17 mmol), 10-ácido canforsulfónico (85 mg, 0,36 mmol) y 9-etil-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina (46 mg, 0,16 mmol) en alcohol isopropílico (1,7 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos) y luego se purificó mediante HPLC. 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color amarillo (39 mg, 35%). LCMS: 556 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,91 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 8,13 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,10 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,98 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,19 (m, 3H), 2,73 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 1,13 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

30 35 40 Ejemplo 1723. 2-[5-cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

45 1723a) 3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (281 mg, 1,45 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (77 mg) en etanol (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) durante 5 horas, se filtró y se concentró para obtener 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (230 mg, 97%). 1H-NMR (CDCl₃): 6,58 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,40 (s, 1H), 6,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,01 (m, 2H), 3,39 (s ancho, 3H), 3,10 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

50 55 1723f) 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamina (0,115 g, 0,700 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (0,243 g, 0,770 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (251 mg, 1,08 mmol) en alcohol isopropílico (4,00 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos). La mezcla se filtró y purificó directamente mediante HPLC para obtener un producto enriquecido que se concentró y se repurificó. Las fracciones se concentraron y neutralizaron con resina de MP-carbonato para producir 2-[5-cloro-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida como una espuma amarilla (29 mg, 9%). LCMS: 443, 1H-NMR (CDCl₃): 8,65 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,10 (q, 1H, J = 4,0 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,91 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 1,98 (m, 2H).

60 65 Ejemplo 1724. 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

1724a) Se añadió cloruro de acetilo (0,080 mL, 1,1 mmol) a 3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (203 mg, 1,04 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,10 mmol) en piridina (3,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se dispersó en 20 mL de EtOAc y 20 mL de bicarbonato de sodio saturado, el orgánico, posteriormente, el orgánico se lavó con 1N HCl (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó y

se concentró al vacío para obtener 1-(3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona como sólidos de color amarillo (225 mg, 91%).

5 1724b) 1-(3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (0,225 g, 0,952 mmol) se agitó con un 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (51 mg) en etanol (10 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi) durante 6 horas. El filtrado y el concentrado produjo 1-(3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona como sólidos de color blanco (195 mg, 99%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,06 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,81 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,81 (m, 2H).

10 1724c) 1-(3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (97 mg, 0,47 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (169 mg, 0,536 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (16 mg, 0,070 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos). La mezcla se neutralizó con MP-carbonato (0,3 mmol) y se purificó en gel de sílice (ISCO, 2X12 g, 0-100% EtOAc:hexano) para producir 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida como sólidos de color blanquecino (122 mg, 53%). MP = 226-228 °C; LCMS: 485 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,51 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,56 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,54 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,74 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,71 (m, 4H), 1H oscurecido por disolvente.

20 Ejemplo 1725. 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

25 1-(3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (97 mg, 0,47 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (167 mg, 0,494 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (16 mg, 0,070 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos). La mezcla se neutralizó con MP-carbonato (0,3 mmol) y se purificó en gel de sílice (ISCO, 2X12 g, 0-100% EtOAc:hexano) para producir 2-[2-(9-acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como una espuma de color marrón claro (144 mg, 60%). MP = 196-199 °C; LCMS: 509 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,50 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,01 (d, 2H, J = 2,3 Hz), 3,55 (m, 1H), 3,11 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 2,62 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,72 (m, 4H).

35 Ejemplo 1726. 2-[5-cloro-2-[9-(2-metoxi-acetilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

40 1726a) 3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (203 mg, 1,04 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,10 mmol) en piridina (3.5 mL) se trató con cloruro de metoxiacetilo (0.15 mL, 1,6 mmol), se añadió al vial y se agitó en rt. Después de 4 horas, la mezcla se dispersó en EtOAc y agua, se separó y la capa orgánica se lavó con 1N HCl. Tras el lavado con salmuera y el secado, 2-metoxi-1-(3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona se aisló, después de la cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc:hexano) como sólidos de color amarillo (270 mg, 97%). 1H-NMR (CDCl₃): 7,96 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,13 (m, 2H).

45 1726b) 2-metoxi-1-(3-nitro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-etanona (269 mg, 1,01 mmol) y un 10% de paladio sobre carbono (humedad del 50%) (65 mg) en etanol (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi) durante 6 horas. Después del filtrado y el concentrado, 1-(3-amino-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-il)-2-metoxi-etanona (202 mg, 85%) se aisló como sólidos de color blanco. 1H-NMR (CDCl₃): 7,05 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,80 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

50 1726c) 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (135 mg, 0,427 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (13 mg, 0,056 mmol) en alcohol isopropílico (4 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos). La reacción se dispersó en DCM y bicarbonato de sodio saturado (5 mL de cada uno), la capa acuosa se extrajo con 1x5 mL de DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron. Tras del concentrado, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 2X12g de gel de sílice, 0-100% EtOAc:hexano) para producir 2-[5-cloro-2-[9-(2-metoxi-acetilo)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida como una espuma de color beige (104 mg, 47%). LCMS: 515 (M+H), 1H-NMR (CDCl₃): 9,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,14 (q, 1H, J = 4,8 Hz), 4,81 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,96 (d, 3H, J = 4,9 Hz), 2,69 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

55 Ejemplo 1727. (2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi)-éster metílico de ácido acético

65 1727a) A una suspensión de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenol (0,300 g, 1,09 mmol), glicolato de metilo (0,118 g, 1,31 mmol) y trifenilfosfina (0,459 g, 1,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a 0 °C

sobre baño de hielo y se añadió lentamente azodicarboxilato de di-tert-butilo (0,403 g, 1,75 mmol), al mismo tiempo que se formó una solución. La mezcla de reacción se agitó en rt durante toda la noche. La reacción no llegó a completarse, por lo que se añadió un equivalente adicional de glicolato de metilo y trifenilfosfina a la mezcla de reacción, que más tarde se enfrió a 0 °C y también se añadió un equivalente de azodicarboxilato de di-tert-butilo. La reacción se agitó en rt durante una hora.

La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en cantidades mínimas de DCM. A continuación, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en 0-50% de disolvente de acetato de etilo para producir [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-éster metílico de ácido acético como un aceite claro (0,30 g, 79%). ¹H-NMR (DMSO): 9,26 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

1727b) 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (0,21 g, 0,00095 mol), [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-éster metílico de ácido acético (0,300 g, 0,000867 mol), 10-ácido canforsulfónico (0,242 g, 0,00104 mol) y alcohol isopropílico (6 mL) se calentó en microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC para producir 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi]-éster metílico de ácido acético; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color blanquecino (153 mg, 27%). LCMS: 530 (M+H); HNMR (DMSO): 9,58 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,15 (d, J = 6,84Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 9,08Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,60Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,36Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,70 (t, J = 4,52Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,96 (m, 4H);

Ejemplo 1728. 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida

1728a) 3,5-difluoro-2-nitro-ácido benzoico (2,908 g, 0,01432 mol), 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (0,61 g) y metanol (15 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,26 MPa (38 psi) durante toda la noche. La reacción se filtró mediante Celite y se concentró bajo presión reducida y se azeotropó con tolueno para obtener 2-amino-3,5-difluoro-ácido benzoico como sólidos de color blanquecino (2,44 g, 99%). ¹H-NMR (CDCl₃): 7,45 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,03 (m, 1H), 5,65 (s ancho, 2H).

1728b) 2-amino-3,5-difluoro-ácido benzoico (2,44 g, 0,0141 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL). Trifosgeno (4,18 g, 0,0141 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y se añadió. La solución resultante se agitó en rt durante 4 horas.

La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se sometió a ondas sonoras en H₂O. El ppt de color melocotón se filtró, se recogió en acetona y se concentró bajo presión reducida. Más tarde se azeotropó en tolueno para obtener 6,8-difluoro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona como sólidos de color tostado (2,64 g, 94%). ¹H-NMR (DMSO): 12,00 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,60 (m, 1H); ¹⁹F-NMR (DMSO): -116, -125.

1728c) Análogamente al ejemplo 308a, 2-amino-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida se preparó en un rendimiento del 64% a partir de 6,8-difluoro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona y propargilamina. ¹H-NMR (DMSO): 8,86 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 4,01 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 3,13 (t, 1H, J = 3,1 Hz).

1728d) Análogamente al ejemplo 308b, 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida se preparó en un rendimiento del 51% como sólidos de color amarillo. ¹H-NMR (DMSO): 9,47 (s, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,10 (m, 1H).

1728e) 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (0,051 g, 0,23 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida (0,075 g, 0,21 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (0,0585 g, 0,252 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL) se calentó en microondas a 120 °C durante 30 minutos, posteriormente se purificó mediante HPLC para producir 2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético como un liofilato de color blanco (64 mg, 48%). LCMS: 541 (M+H); HNMR (DMSO): 9,65 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 4,00Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,56Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,56Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,08Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,60Hz, 1H), 4,00 (d, J = 3,28Hz, 2H), 3,68(t, J = 4,80Hz, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,86 (m, 1H);

Ejemplo 1729. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida

8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (0,037 g, 0,00021 mol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida (0,069 g, 0,00019 mol) y 10-ácido canforsulfónico (0,0045 g, 0,000019 mol) en alcohol isopropílico (1 mL) se calentó en microondas a 120°C durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, que más tarde se filtró y el ppt resultante se lavó, primero con agua y, posteriormente, tres veces con 1 mL de alcohol isopropílico. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida se aisló como sólidos de color tostado (49 mg, 51%). MP:

194 °C; LCMS: 497 (M+H); HNMR (DMSO): 9,33 (s,1H), 9,27 (s,1H), 8,93 (d, J = 5,64Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 (t, J = 8,84Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,60Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,36Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,56Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,57 (t, J = 5,52Hz, 2H), 2,08 (d, J = 5,56Hz, 2H), 2,03 (t, J = 6,80Hz, 2H);

5 Ejemplo 1730. 5-cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina

10 3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamina (0,051 g, 0,23 mmol), (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-amina (0,078 g, 0,21 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (0,0585 g, 0,252 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos) y posteriormente se purificó mediante HPLC. 5-cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-il]-N⁴*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina; el compuesto con ácido trifluoroacético se aisló como un liofilato de color blanco (55 mg, 39%). LCMS: 557 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,66 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,15 (m, 6H), 3,02 (m, 3H), 1,68 (m, 4H).

Ejemplo 1731, 8-{5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona

20 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona (0,037 g, 0,21 mmol), (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-amina (0,072 g, 0,19 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (0,0045 g, 0,019 mmol) en alcohol isopropílico (1 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos). Se añadió un mL de bicarbonato de sodio y 1 mL de agua a la mezcla de reacción, que más tarde se filtró y el ppt resultante se lavó, primero con agua y, posteriormente, tres veces con 1 mL de alcohol isopropílico. El sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-100% EtOAc) para producir 8-{5-cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-2-ona como un polvo blanco (59 mg, 60%). MP 249-251 °C; LCMS: 513 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,56 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0Hz, 1H), 3,14 (t, J = 4,0Hz, 4H), 2,62 (t, J = 8,0Hz, 2H), 2,15 (t, J = 8,0Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,68 (m, 4H).

30 Ejemplo 1732. 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

35 1732a) A una suspensión de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenol (0,150 g, 0,547 mmol), 2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etanol (0,0960 g, 0,657 mmol) y trifenilfosfina (0,230 g, 0,876 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se enfrió a 0 °C sobre baño de hielo, se añadió lentamente azodicarboxilato de di-tert-butilo (0,202 g, 0,876 mmol), al mismo tiempo que se formó una solución. La mezcla de reacción se agitó en rt durante toda la noche.

40 La reacción no llegó a completarse, por lo que se añadió la misma cantidad de 2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etanol, trifenilfosfina, cloruro de metileno y azodicarboxilato de di-tert-butilo que al comienzo de la reacción y se agitaron. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en cantidades mínimas de DCM. Posteriormente, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-30% EtOAc) para obtener 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-{2-fluoro-6-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-amina como un aceite claro (98 mg, 44%). 1H-NMR (CDCl₃): 8,17 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,49 (m, 2H).

50 1732b) 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (0,0435 g, 0,000226 mol), (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etoxi]-fenil]-amina (0,091 g, 0,00023 mol), 10-ácido canforsulfónico (0,0788 g, 0,000339 mol) y alcohol isopropílico (2 mL) se añadieron a un tubo de microondas de 10mL y se calentaron a 120°C durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC, se liofilizó y neutralizó con MP-carbonato para producir 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona, como un sólido de color amarillo (11 mg, 10%). MP = 199-201 °C; LCMS: 474 (M+H); HNMR (CDCl₃): 8,07 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,84 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 4,42 (t, J = 7,04Hz, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,78 (t, J = 6,32Hz, 2H).

55 Ejemplo 173. 2-[5-cloro-2-(9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

60 1733a) Se añadió acetona (0,284 mL, 3,86 mmol) a una solución de 2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (0,250 g, 1,29 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL), seguido de 1,00 M de tetracloruro de titanio en cloruro de metileno (1,29 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Más tarde, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,36 g, 6,44 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 30 mL de DCM, 30 mL de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo. Posteriormente, la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO 0-60% EtOAc) para obtener 9-isopropil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno como sólidos de color naranja (128 mg, 42%).

LCMS: 237, 1H-NMR (DMSO): 7,47 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,31 (m, 2H), 3,86 (sept, 1H, J = 6,5 Hz), 3,30 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,19 (d, 6H, J = 6,5 Hz).

5 1733a) 9-isopropil-2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (0,128 g, 0,000542 mol), 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo) (0,023 g) y metanol (0,57 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,27 MPa (40 psi) durante toda la noche. El filtrado y el concentrado produjo 9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina como un aceite marrón (109 mg, 98%). LCMS: 206.

10 1733c) 9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina (0,054 g, 0,26 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (0,081 g, 0,24 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (0,0663 g, 0,286 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos) y más tarde se purificó mediante HPLC. 2-[5-cloro-2-(9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida; compuesto con ácido trifluoroacético, se aisló como un liofilato de color blanquecino (36 mg, 24%). LCMS: 509 (M+H); 1H-NMR (DMSO): 9,20 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 4,34 (m, 5H), 4,00 (m, 2H), 3,10 (m, 1 H), 1,18 (m, 2H), 1,11 (m, 6H).

15 Ejemplo 1734. 2-[5-cloro-2-(9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

20 9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamina (0,054 g, 0,26 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (0,075 g, 0,24 mmol) y 10-ácido canforsulfónico (0,0663 g, 0,286 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL) se irradió en un microondas CEM (120 °C, 30 minutos) y más tarde se purificó mediante HPLC. 2-[5-cloro-2-(9-isopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida; el compuesto con ácido trifluoroacético se aisló como un liofilato de color amarillo (41 mg, 29%). LCMS: 485, 1H-NMR (DMSO): 9,38 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 4,11 (m, 5H), 2,72 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 1,91 (m, 2H), 1,10 (m, 6H).

25 Ejemplo 1735. 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida

30 1735a) Análogamente al ejemplo 1720b, 9-etil-7-hidroximetil-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol se preparó en un rendimiento del 50% a partir de 2-etilamino-5-nitro-fenol como un sólido de color amarillo. 8,20 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,43 (s, 1H), 5,26 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,29 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,87 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 1,55 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

35 65b) Análogo al ejemplo 1720c, 3-amino-9-etil-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol se preparó en rendimiento cuantitativo a partir de 9-etil-7-hidroximetil-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol como un aceite negro.

40 1735c) 10-ácido canforsulfónico (107 mg, 0,462 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (142 mg, 0,420 mmol) y 3-amino-9-etil-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol (0,100 g, 0,420 mmol) en alcohol isopropílico (3,0 mL) y la mezcla se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). A continuación, la mezcla se purificó mediante HPLC y se liofilizó para producir 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida como un liofilato de color amarillo (2 mg, 1%). LCMS: 541,31 (M+H); HNMR(CDC13): 9,33 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (d, J = 5,32Hz, 4H), 7,33 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,80Hz, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 1,12 (t, J = 7,04Hz, 3H);

45 Ejemplo 1736. 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

50 10-ácido canforsulfónico (107 mg, 0,462 mmol), 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida (132 mg, 0,420 mmol), y 3-amino-9-etil-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-7-ol (0,100 g, 0,420 mmol) en alcohol isopropílico (3,0 mL) y la mezcla se irradió en un microondas CEM (120 °C, 40 minutos). A continuación, la mezcla se purificó mediante HPLC y se liofilizó para producir 2-[5-cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida como un liofilato de color negro (2 mg, 1%). LCMS: 517,32 (M+H); HNMR(CD3CN): 9,70 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,84Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,60Hz, 1H), 4,02 (q, J = 6,80Hz, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,81 (s, 5H), 1,12 (t, J = 7,08Hz, 3H).

55 Ejemplo 1741. 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida

60 1741a) A una solución de alcohol 2-aminofenil (4,0 g, 29,16 mmol) en THF (200 mL) se añadió una solución de 2M de fosgeno en tolueno (17 mL, 34 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 minutos, se concentró y se purificó con cromatografía flash usando acetato de etilo (5% → 20%) en hexanos para producir 8,9-

dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (4 g, 84%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (bs, 1H), 7,17 (dt, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (dt, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,51 (t, 2H), 3,21 (t, 2H).

5 1741b) A una solución a 0 °C de 8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (2,2 g, 13,5 mmol) en ácido sulfúrico (15 mL) se añadió ácido nítrico (0,61 mL, 13,5 mmol, 1 eq.). Se retiró del baño de hielo y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se vertió en hielo, dando lugar a la precipitación de 2-nitro-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona, que se recogió por filtrado. El producto se lavó con agua y un mínimo de acetona y, a continuación, se secó al vacío para producir el producto puro (2,0 g, 71%): 1H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,25 (t, 2H).

10 1741c) Una mezcla de 2-nitro-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (0,7 g, 3,36 mmol), carbonato de potasio (1,4 g, 10,1 mmol, 3 eq.) y yodometano (0,42 mL, 6,7 mmol, 2 eq.) se agitó durante 16 horas en DMF (10 mL). La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron para proporcionar 2-nitro-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,10 (t, 2H).

15 1741d) Una mezcla de 2-nitro-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (0,7 g) y 50% de níquel Raney (1 mL) en etanol (25 mL) se hidrogenó a 0,20 MPa (30 psi) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para producir 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,94 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,67 (bs, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,87 (t, 2H).

20 1741e) Una mezcla de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida (50 mg, 0,17 mmol), 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (49 mg, 0,25 mmol) y ácido canforsulfónico (4 mg, 0,02 mmol) en IPA (5 mL) se calentó en microondas a 120 °C durante 3,5 horas. La mezcla se concentró y se cromatografió mediante TLC preparativa (cloruro de metileno y acetato de etilo (4:1)) para obtener 54 mg de 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (71%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 2,85 (t, 2H); MS (m/e): 453,3 (M + 1).

Ejemplo 1742. 3-fluoro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

35 Una mezcla de 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 3-fluoro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida en IPA (3 mL) se trató con 4 gotas de 4N HCl/dioxano y se calentó en microondas a 120 °C durante 90 minutos. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa para producir 3-fluoro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 6,91 (d, 2H), 6,10 (bq, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 2,81 (t, 2H); MS (m/e) 471 (M+1).

Ejemplo 1743. 3-cloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en 3-cloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: 1H NMR de sal de TFA (300 MHz, 5% CD₃OD in CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,92 (t, 3H), 2,84 (t, 2H); MS (m/e) 487 (M+1).

Ejemplo 1744. 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3 N-dimetil-benzamida

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3 N-dimetil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3 N-dimetil-benzamida. Sal de TFA: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,84 (bs, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 6,52 (bq, 1H), 4,46 (bs, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,08 (d, 3H), 2,83 (bt, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (m/e) 467 (M+1).

60 Ejemplo 1745. 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741c, 2-nitro-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y yodoetano se convirtieron en 2-nitro-5-etil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona, que se convirtió en 2-amino-5-etil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona usando un procedimiento análogo al ejemplo 1741d. El compuesto final 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-

pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida se obtuvo usando un procedimiento análogo al ejemplo 1742a. Sal de TFA: 1H NMR (400 MHz, 5% CD₃OD/CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,89 (q, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 1,24 (t, 3H); MS (m/e) 466 (M+1).

5 Ejemplo 1746. 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-etil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida. Sal de HCL: 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,66 (q, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,66 (s, 3H), 0,98 (t, 3H); MS (m/e) 485 (M+1).

15 Ejemplo 1747. 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

20 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ona se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,95 (t, 3H), 2,92 (s, 3H); MS (m/e): 459,3 (M + 1).

25 Ejemplo 1748. {2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo

30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetónitrilo se convirtieron en {2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,98 (t, 2H); MS (m/e) 451 (M+1).

35 Ejemplo 1749. 2-{5-cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

40 1749a) Siguiendo procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{5-cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-yl)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,90 - 7,55 (m, 7H), 7,30 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,88 (t, 2H); MS (m/e) 476 (M+1).

Ejemplo 1750. 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida

45 1750a) Una solución de 2-amino-3,5-dimetil-ácido benzoico (550 mg) en DCM (30 mL) se trató con HOBt (225 mg), EDC (1280 mg), y CH₃NH₂ (8,5 mL, 2N en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas en un recipiente cerrado herméticamente, se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con salmuera tres veces. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 573 mg de 2-amino-3,5-dimetil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 6,1 (bs, 1H), 5,3 (bs, 2H), 2,9 (d, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

50 1750b) Una solución de 2-amino-3,5-dimetil-benzamida (573 mg), DIEA (580 mL) y 2,4,5-tricloropirimidina (660 mg) en DMSO se calentó a 65 °C durante 4,5 horas, posteriormente, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 460 mg de 2-amino-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3,5,N-trimetil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,3 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,2 (bs, 1H), 3,0 (d, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

55 1750c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5,N-trimetil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, 5% CD₃OD in CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,03 (bd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86 (d, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); MS (m/e) 481 (M+1).

60 Ejemplo 1751. 3-bromo-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

1751a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750a, 2-amino-3-bromo-ácido benzoico se convirtió en 2-amino-3-bromo-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,6 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 6,2 (bs, 3H), 3,1 (d, 3H).

1751b) Una mezcla de 2-amino-3-bromo-N-metil-benzamida (420 mg), 2,4,5-tricloropirimidina (540 mg) y K₂CO₃ (47 mg) en DMF se calentó a 85 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se colocó sobre gel de sílice, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 50 mg de 3-bromo-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,4 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 6,3 (bs, 1H, NH), 3,0 (d, 3H).

1751 c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 3-bromo-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en 3-bromo-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, 5% CD₃OD in CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 6,10 (bd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,78 (m, 5H); MS (m/e) 533 (M+1).

Ejemplo 1752. 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida

1752a) Una solución de 2-amino-5-fluoro-ácido benzoico (880 mg) se disolvió en THF (20 mL) y se trató con COCl₂ (20 mL, 20% en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 mL), se trató con CH₃NH₂ (10 mL, 2N en THF) y se agitó en un recipiente cerrado herméticamente durante 16 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 2-amino-5-fluoro-N-metil-benzamida (800 mg): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,1 (ddd, 2H), 6,7 (dd, 1H), 6,1 (bs, 1H), 5,4 (bs, 2H), 3,0 (d, 3H).

1752b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-amino-5-fluoro-N-metil-benzamida se convirtió en 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,5 (bs, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,3 (d, 1H), 3,2(d, 3H).

1752c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (bs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,06 (s, 3H); MS (m/e) 471 (M+1).

Ejemplo 1753. 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-3-trifluorometil-benzamida

1753a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1752, 2-amino-6-ácido metilbenzoico se convirtió en 2-amino-N-metil-3-trifluorometil-benzamida, que usando un procedimiento análogo al ejemplo 1751b se convirtió en 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-3-trifluorometil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 6,27 (br, 1H), 2,96 (d, 3H); MS (m/e): 365,2 (M + 1).

1753b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1471e, 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-3-trifluorometil-benzamida y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-3-trifluorometil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,04 (br, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,68 (d, 3H); MS (m/e): 521,0 (M + 1).

Ejemplo 1754. 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-4-trifluorometil-benzamida

1754a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1752a, 2-amino-4-ácido trifluorometilbenzoico se convirtió en 2-amino-N-metil-4-trifluorometil-benzamida, que usando un procedimiento análogo al ejemplo 1751 b se convirtió en 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,8 (bs, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,7(d, 1H), 6,4 (bs, 1H), 3,2 (d, 3H).

1754b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-4-trifluorometil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,13 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44

(dd, 1H), 7,28 (bd, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,26 (bq, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,04 (d, 3H), 2,90 (t, 2H); MS (m/e) 521 (M+1).

Ejemplo 1755. 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-6,N-dimetil-benzamida

5 1755a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1752a, 2-amino-6-ácido metilbenzoico se convirtió en 2-amino-6,N-dimetil-benzamida, que usando un procedimiento análogo al ejemplo 1750b se convirtió en 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-6, N-dimetil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,95 (bs, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,32 (s, 3H); MS (m/e) 311 (M+1). 1755b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-6,N-dimetil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-6,N-dimetil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (bs, 1H), 5,94 (bd, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,10 (d, 3H), 2,98 (t, 2H), 2,52 (s, 3H); MS (m/e) 467 (M+1).

15 Ejemplo 1756. 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-6-fluoro-N-metil-benzamida

20 1756a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750a, 2-amino-6-ácido fluorobenzoico se convirtió en 2-amino-6-fluoro-N-metil-benzamida, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b se convirtió en 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-6-fluoro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,25 (bs, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,00 (bs, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,20 (s, 3H); MS (m/e) 315 (M+1).

25 1756b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-6-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-6-fluoro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,70 (bs, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (bs, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,85 (bs, 1H), 4,60 (t, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,16 (d, 3H), 3,04 (t, 2H); MS (m/e) 471 (M+1).

30 Ejemplo 1757. 3,4-dicloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

35 1757a) A una solución con un contenido de cloral (4 g, 27 mmol) y sulfato de sodio (35 g, 244 mmol) en 20 mL de agua se añadió una solución con un contenido de 2,3-dicloroanilina (4,47 g, 27,6 mmol) y 3,5 mL de HCl concentrado en 5 mL de agua. A esta mezcla se añadió 6,0 g (87 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 10 mL de agua. La mezcla de reacción se reflujo en un baño de aceite a 100 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se asilaron 5,7 g de N-(2,3-dicloro-fenil)-2-[(E)-hidroxiimino]-acetamida mediante filtración como un sólido de color amarillo (90%): MS (m/e): 233,1 (M + 1).

40 1757b) A ácido sulfúrico concentrado (50 mL) a 70 °C se añadió 5,7 g (24,5 mmol) de N-(2,3-dicloro-fenil)-2-[(E)-hidroxiimino]-acetamida en porciones durante 20 minutos de modo que la temperatura de reacción se mantuvo a 70 °C. Después se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se filtró para obtener 4,95 g de 6,7-dicloro-1H-indol-2,3-diona como un sólido de color marrón (93%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (br, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 1H).

50 1757c) A una mezcla de 6,7-dicloro-1H-indol-2,3-diona (4,95 g) en 25 mL de ácido glacial y en 25 mL de anhídrido acético se añadió óxido de cromo (VI) (3,9 g, 39 mmol) en porciones a 85°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La filtración proporcionó una pequeña cantidad de 7,8-dicloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona. La evaporación del filtrado proporcionó la mayoría de los productos como un sólido de color verde con contenido de óxido de cromo (III).

55 1757d) 7,8-dicloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (12,8 g) crudo se disolvió en 50 mL de DMF y se trató con 35 mL de 2 M metilamina en MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno y metanol (50:1) obtuvo 1,0 g de 2-amino-3,4-dicloro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,27 (br, 2H), 6,04 (br, 1H), 2,96 (d, 3H); MS (m/e): 219,2 (M + 1).

60 1757e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-amino-3,4-dicloro-N-metil-benzamida se convirtió en 3,4-dicloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,3 (q, 2H), 2,74 (s, 3H); MS (m/e): 367,1 (M + 1).

65 1757f) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1471 e, 3,4-dicloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se convirtieron en 3,4-dicloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-

N-metil-benzamida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (br, 1H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 6,23 (br, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,82 (t, 2H); MS (m/e): 521,3 (M + 1).

Ejemplo 1758. 3-cloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida

5 1758a) Una solución con un contenido de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3,2 g, 46 mmol), sulfato de sodio anhidro (13 g, 93 mmol) y 2,2,2-tricloro-1-etoxi etanol (4,1 g, 21,2 mmol) en agua (60 mL) se añadió a una solución de 2-cloro-4-fluoroanilina (2 g, 0,27 mmol) en 4 M HCl (25 mL). La solución reflujo durante 40 minutos, formando un precipitado blanco durante el proceso. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo tres veces, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir 2,01 g de N-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-((E)-hidroxiimino)-acetamida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (bs, 1H), 8,4 (dd, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,0 (ddd, 1H).

15 1758b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1757b, N-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-2-((E)-hidroxiimino)-acetamida se convirtió en 7-cloro-5-fluoro-1H-indol-2,3-diona: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,1 (bs, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,4 (dd, 1H).

20 1758c) Una solución de 7-cloro-5-fluoro-1H-indol-2,3-diona (270 mg) en 1 M de solución de hidróxido de sodio (5 mL) se trató con un 30% de peróxido de hidrógeno (5 mL) añadiéndose gota a gota. Tras una hora de agitación, la reacción se acidificó con HCl a pH 1 y se extrajo en tres ocasiones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 200 mg de 2-amino-3-cloro-5-fluoro-ácido benzoico.

25 1758d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1752a, 2-amino-3-cloro-5-ácido fluorobenzoico se convirtió en 2-amino-3-cloro-5-fluoro-N-metilbenzamida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,1 (bs, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 3,0 (d, 3H)-

30 1758e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-amino-3-cloro-5-fluoro-N-metil-benzamida se convirtió en 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 5,4 (bs, 1H), 3,0 (d, 3H).

35 1758f) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 3-cloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,45 (q, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,85 (d, 3H); MS (m/e) 505 (M+1).

Ejemplo 1759. 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

40 1759a) Una solución de metil 3-amino-4-metil-2- tiofeno carboxilato (5 g, 29 mmol) e hidróxido de sodio (3,5 g, 88 mmol) en una solución mixta (metanol:H₂O/30ml:120ml) se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con 6N de HCl hasta que el pH fue a 5. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y la fase de disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Tras el filtrado y el secado del disolvente, este se evaporó para obtener 3,85 g de 3-amino-4-metil-tiofeno-2-ácido carboxílico como un sólido de color blanco en un rendimiento del 84%: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, 1H), 3,12 (br, 2H), 2,16 (s, 3H); MS (m/e): 157,9 (M + 1).

50 1759b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750a, 3-amino-4-metil-tiofeno-2-ácido carboxílico se convirtió en 3-amino-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,9 (s, 1H), 5,65 (br, 2H), 5,5 (br, 1H), 3,03 (d, 3H), 2,16 (s, 3H).

55 1759c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 3-amino-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtió en 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida del ácido carboxílico: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,72 (br, 1H), 3,15 (br, 1H), 2,95 (d, 3H), 2,24 (s, 3H); MS (m/e): 317,3 (M + 1).

60 1759d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,13 (br, 1H), 4,53 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,03 (d, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (m/e): 473,2 (M + 1).

65 Ejemplo 1760. 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida

- 5 1760a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1759a, 3-amino-tiofeno-2-éster metílico de ácido carboxílico se convirtió en 3-amino-tiofeno-2-ácido carboxílico, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750a y utilizando amina de propargilo en lugar de metilamina se convirtió en 3-amino-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,7 (bs, 2H), 4,3 (d, 2H), 2,3 (s, 1H).
- 10 1759c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 3-amino-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida se convirtió en 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,6 (bs, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 5,8 (bs, 1H), 4,3 (d, 2H), 2,3 (s, 1H).
- 15 1760c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742e, 2-amino-5-etil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ 8,10 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,14 (d, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,30 (t, 1H); MS (m/e) 483 (M+1).
- 20 Ejemplo 1761. 5-tert-butil-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 25 1761a) Bajo argón, se añadió 3-amino-5-tert-butil-tiofeno-2-carboxilato (2,13 g, 10 mmol) a una solución de cloruro de metileno premezclado (15 minutos) (50 mL) de trimetilaluminio (5,0 mL, 2,0 M en hexanos) y metilamina (5,0 mL, 2,0 M en THF).
- 30 La solución de mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se calentó a 41 °C durante 3 días. La mezcla se desactivó cuidadosamente con HCl diluido, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en columna (hexanos / acetato de etilo) produjo 0,3 g de 3-amino-5-tert-butil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico en un rendimiento del 14%: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,44 (s, 1H), 5,6 (br, 2H), 5,4 (br, 1H), 3,02 (d, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (m/e): 212,9 (M + 1).
- 35 1761b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 3-amino-5-tert-butil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtió en 5-tert-butil-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, se convirtió en 5-tert-butil-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,46 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,72 (br, 1H), 4,6 (t, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,1 (d, 3H), 3,07 (t, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (m/e): 515,3 (M + 1).
- 40 Ejemplo 1762. 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-5-fenil-tiofeno-2-éster metílico de ácido carboxílico
- 45 1762a) Una solución de 3-amino-4-metil-5-fenil-tiofeno-2-éster metílico de ácido carboxílico (1,25 g, 5,06 mmol), carbonato de potasio (0,7 g, 5,06 mmol) y tricloropirimidina (2,78 g, 15,2 mmol) se calentó a 50 °C en DMF (10 mL) durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente y la cromatografía en columna (hexano y acetato de etilo (9:1)) produjo 39 mg de 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-5-fenil-tiofeno-2-éster metílico de ácido carboxílico en un rendimiento del 2%: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); MS (m/e): 393,9 (M + 1).
- 50 1762d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-5-fenil-tiofeno-2-éster metílico de ácido carboxílico y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-5-fenil-tiofeno-2-éster metílico de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (br, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,63 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,1 (t, 2H), 2,35 (s, 3H); MS (m/e): 549,9 (M + 1).
- 55 Ejemplo 1763. (R)-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-butiramida
- 60 1763a) Una mezcla de (R)-2-amino-3-metil-butiramida (50 mg), 2,4,5-tricloropirimidina (67 mg) y K₂CO₃ (116 mg) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera tres veces. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 60 mg de (R)-2-(2,5-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-butiramida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (s, 1H), 6,2 (bs, 1H), 5,8 (bs, 1H), 5,6 (bs, 1H), 4,6 (dd, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,2 (d, 6H). MS (m/e) 263 (M+1). 1763b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-butiramida se convirtieron en (R)-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-
- 65

pirimidina-4-ilamino]-3-metil-butiramida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,51 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 1,04 (d, 3H); MS (m/e) 419 (M+1).

5 Ejemplo 1764. (S)-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-butiramida

1764a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1763a, (S)-2-amino-3-metil-butiramida (50 mg) y 2,4,5-tricloropirimidina se convirtió en (S)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-butiramida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,2 (s, 1H), 6,2 (bs, 1H), 5,8 (bs, 1H), 5,6 (bs, 1H), 4,6 (dd, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,2 (d, 6H).

10 1764b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (S)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-butiramida se convirtieron en (S)-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-butiramida, sal de HCl: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,39 (m, 2H), 4,52 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 1,02 (d, 3H); MS (m/e) 419 (M+1).

15 Ejemplo 1765. 2-[[5-fluoro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida

20 1765a) Una solución de anhídrido N-metilisatoico (5 g, 28 mmol) en THF (100 mL) se trató con metilamina (solución de THF, 2,0 M, 60 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas y el disolvente se evaporó. El residuo se dispersó en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó una vez con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener N-metil-2-metilamino-benzamida (5 g, 30 mmol): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,3 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 2,96 (d, 3H), 2,86 (d, 3H); MS (m/e) 165 (M + 1).

25 1765b) Una mezcla de 5-fluoro-2,6-dicloropirimidina (1,0 g, 6 mmol, 2,0 eq.), N-metil-2-metilamino-benzamida (0,5 g, 3 mmol) y carbonato de potasio (0,85 g, 6 mmol, 2,0 eq.) se agitó en DMF (100 mL) durante 24 horas. El disolvente se eliminó bajo alto vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice con DCM/MeOH (9,5/0,5) para obtener 2-[[2-cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-metil-amino]-N-metil-benzamida (230 mg, 26%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,6 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). 1765c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-[[2-cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-metil-amino]-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[[5-fluoro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, 1H), 7,6 - 7,5 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 2,75 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CD_3OD) δ -158,7; MS (m/e) 451 (M + 1).

35 Ejemplo 1766. 2-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

40 1766) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1763, 2-pirazol-1-il-fenilamina se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,7 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,6-7,3 (m, 3H), 6,6 (t, 1H). 1766b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina se convirtieron en 2-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,91 (t, 2H); MS (m/e) 462 (M+1).

45 Ejemplo 1767. 2-{5-cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

50 1767a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741d, 3-(2-nitrofenil)pirazol se convirtió en 2-(1H-pirazol-3-il)fenilamina: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,6 (br, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,18 (br, 2H).

55 1767b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1763a, 2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamina (0,4 g, 2,51 mmol) se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina en un rendimiento del 39%: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (t, 2H), 5,78 (br, 1H); MS (m/e): 306,2 (M + 1).

60 1767c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se convirtieron en 2-{5-cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,1 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,96 (m, 2H); MS (m/e): 462,4 (M + 1).

65

Ejemplo 1768. 2-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

5 1768a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1763a, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamina se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2,2-difluoro-benzol(1,3)dioxol-4-il)-amina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,2 (bs, 1H), 7,1 (t, 1H), 6,9 (d, 1H).

10 1768b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-amina se convirtieron en 2-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 4H), 6,88 (dd, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,87 (t, 2H); MS (m/e) 476 (M+1).

15 Ejemplo 1769. 2-[5-cloro-4-(1H-indazol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

1769a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1763a, 1H-indazol-4-ilamina se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(1H-indazol-4-il)-amina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,2 (bs, 1H), 7,1 (t, 1H), 6,9 (d, 1H).

20 1769b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(1H-indazol-4-il)-amina se convirtieron en 2-[5-cloro-4-(1H-indazol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: Sal de TFA: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,91 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,66 (t, 2H); MS (m/e) 436 (M+1).

Ejemplo 1770. 5-cloro-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

30 1770a) Una solución enfriada con hielo de 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (0,105 g, 0,33 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se trató con cloruro de sulfurilo (33 µL). La mezcla se agitó durante 16 horas y se concentró. La cromatografía mediante placa TLC preparativa (hexanos/acetato de etilo/metanol (50:25:1)) produjo 5-cloro-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (10,4 mg, 9%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,9 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 5,82 (br, 1H), 3,05 (d, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (m/e): 351,1 (M + 1).

40 1770b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5-cloro-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se convirtieron en 5-cloro-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,07 (br, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,15 (br, 1H), 7,0 (d, 1H), 5,85 (q, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,0 (s, 3H); MS (m/e): 507,2 (M + 1).

45 Ejemplo 1771. 5-bromo-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

50 1771a) A una solución de 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (0,22 g, 0,7 mmol) en 1:1 DCM:AcOH se añadió N-bromosuccinimida (0,37 g, 2,1 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. La evaporación y la cromatografía en gel de sílice con 3:1 cloruro de metileno / acetato de etilo produjo 85 mg de 5-bromo-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (31%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 6,45 (br, 1H), 2,83 (d, 3H), 2,04 (s, 3H); MS (m/e): 395,1 (M + 1).

55 1771b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5-bromo-3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se convirtieron en 5-bromo-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,08 (q, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,0 (d, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,12 (s, 3H); MS (m/e): 553,1 (M + 1).

60 Ejemplo 1772. 5-metil-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

65 1772a) Una solución de 5-bromo-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (50 mg, 0,09 mmol), ácido metilborónico (16,4 mg, 0,27 mmol), 2 M de solución de fosfato potasio acuoso (2 mL) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0,004 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se calentó a 100 °C durante 24 horas.

La mezcla se enfrió y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía mediante TLC preparativa (cloruro de metileno y metanol (40:1)) seguida de HPLC semipreparativa produjo 5-metil-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (2 mg, 5%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,53 (q, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,94 (d, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,43 (s, 3H) 1,95 (s, 3H); MS (m/e): 487,3 (M + 1).

Ejemplo 1773. 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-3-trifluorometoxi-benzamida

1773a) Una solución de 2-(trifluorometoxi)anilina (10 g, 56,5 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (12,3 g, 56,5 mmol) en tolueno (60 mL) se calentó a 100 °C durante 2 horas. La evaporación del disolvente produjo 14,3 g de (2-trifluorometoxi-fenil)-éster tert-butil de ácido carbámico (91%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,0 (t, 1H), 6,75 (br, 1H), 1,52 (s, 9H).

1773b) Una solución de (2-trifluorometoxi-fenil)-éster tert-butil de ácido carbámico (14,3 g, 52 mmol) en 100 mL de THF seco se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con 1,7 M de tert-butillitio en pentano (61 mL, 103 mmol). Tras agitarlo a -78 °C durante 2 horas, el gas CO₂ produjo burbujas en la mezcla durante 10 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se desactivó con 100 ml de agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con 6N HCl a pH 1 y volvió a extraerse con éter. Los extractos ácidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para obtener 0,8 g de 2-tert-butoxicarbonilamino-3-trifluorometoxi-ácido benzoico (5%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,68 (br, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 1,47 (s, 9H); MS (m/e): 322,0 (M + 1).

1773c) Una solución de 2-terc-butoxicarbonilamino-3-trifluorometoxi-ácido benzoico (0,8 g, 2,5 mmol) en 30% v/v TFA / cloruro de metileno (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración de la mezcla produjo 2-amino-3-trifluorometoxi-ácido benzoico (0,39 g, 71%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,04 (br, 2H).

1773d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1752a, 2-amino-3-trifluorometoxi-ácido benzoico se convirtió en 2-amino-N-metil-3-trifluorometoxi-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2 (t, 2H), 6,58 (t, 1H), 6,09 (br, 1H), 5,77 (br, 2H), 2,96 (d, 3H); MS (m/e): 235,2 (M + 1).

1773e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-amino-N-metil-3-trifluorometoxi-benzamida se convirtió en 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-3-trifluorometoxi-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 6,35 (br, 1H), 2,93 (d, 3H).

1773f) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-3-trifluorometil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-3-trifluorometoxi-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (br, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,24 (br, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,5 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,81 (t, 2H); MS (m/e): 537,4 (M + 1).

Ejemplo 1774. 2,5-dicloro-4-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico

1774a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750a, 2,5-dicloro-tiofeno-3-ácido carboxílico se convirtió en 2,5-dicloro-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2 (s, 1H), 6,4 (bs, 1H), 3,0 (d, 3H).

1774b) Una mezcla enfriada con hielo de 2,5-dicloro-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico (475 mg) en H₂SO₄ (20 mL, 95-98%) se trató con HNO₃ humeante (25 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora y se vertió lentamente en hielo, se extrajo con acetato de etilo tres veces y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración produjo 2,5-dicloro-4-nitro-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico (565 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,0 (bs, 1H), 3,0 (d, 3H).

1774c) Una mezcla de 2,5-dicloro-4-nitro-tiofeno-3-metilamida del ácido carboxílico (565 mg) y níquel Raney (50 mg) en etanol se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 510 mg de 4-amino-2,5-dicloro-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,8-3,6 (bs, 3H), 3,0 (d, 3H).

1774d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 4-amino-2,5-dicloro-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico (224 mg) se convirtió en 2,5-dicloro-4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 6,3 (bs, 1H), 3,0 (d, 3H).

- 1774e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2,5-dicloro-4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 2,5-dicloro-4-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,29 (bq, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 3,02 (d, 3H); MS (m/e) 527 (M+1).
- Ejemplo 1775. 4-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-metil-isoxazol-3-metilamida de ácido carboxílico
- 1775a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750a, 5-metil-isoxazol-3-ácido carboxílico se convirtió en 5-metil-isoxazol-3-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,8 (bs, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,1 (d, 3H), 2,6 (s, 3H).
- 1775d) Siguiendo una secuencia análoga dos 2 pasos al ejemplo 1774b y 1774c, 5-metil-isoxazol-3-metilamida de ácido carboxílico se convirtió en 4-amino-5-metil-isoxazol-3-metilamida de ácido carboxílico, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b se convirtió en 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-metil-isoxazol-3-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (s, 1H), 5,8 (bs, 1H), 3,4 (s, 3H), 2,4 (s, 3H).
- 1775e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-metil-isoxazol-3-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 4-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-metil-isoxazol-3-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,99 (d, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,38 (bs, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,94 (d, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (m/e) 458 (M+1).
- Ejemplo 1776. 5-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-1-metil-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico
- 1776a) A una solución de tert-butóxido de potasio (157 ml, 1,0 M en THF) y DMF anhidro (40 ml) a -78 °C se añadió una mezcla de 1-metil-5-nitro-1H-pirazol (5,0 g, 39 mmol) en cloruro de metileno anhidro (3,5 mL) y DMF anhidro (25 mL) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se desactivó añadiendo cuidadosamente ácido acético (20 mL) en metanol (40 mL). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se vertió en agua congelada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con éter y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía en gel de sílice con hexanos y acetato de etilo (3:1→2:1) produjo 1,47 g of 4-diclorometil-1-metil-5-nitro-1H-pirazol (18%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,23 (s, 3H); MS (m/e): 210,2 (M + 1).
- 1776b) Una solución caliente de nitrato de plata (4,7 g, 27,4 mmol) en etanol (15 mL) y agua (4 mL) se añadió a una solución agitada de 4-diclorometil-1-metil-5-nitro-1H-pirazol (1,44 g, 6,85 mmol) en etanol (50 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó vigorosamente por reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (14 mL). La capa acuosa se extrajo con cloroformo y se filtró a través de una capa de Celite. La concentración y la cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano y acetato de etilo (6:1) produjo 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,42 g, 41%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,36 (s, 3H).
- 1776c) A una solución de 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,42 g, 2,8 mmol) en metanol (5 mL) se trató con óxido de plata (I) (1,29 g, 5,6 mmol) seguido de 5N de hidróxido de potasio (1,5 mL) en 5 mL de metanol y, posteriormente, se calentó por reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se desactivó con HCl concentrado (8 mL) y acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para obtener 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-ácido carboxílico crudo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 4,22 (s, 3H).
- 1776d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750a, 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-ácido carboxílico se convirtió en 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,48 (br, 1H), 4,2 (s, 3H), 2,97 (d, 3H); MS (m/e): 185,2 (M + 1).
- 1776e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741d, 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico se convirtió en 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,5 (s, 1H), 6,48 (br, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,94 (d, 3H); MS (m/e): 155,3 (M + 1).
- 1776f) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico se convirtió en 5-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, se convirtió en 5-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-1-metil-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,93 (s, 3H); MS (m/e): 457,4 (M + 1).

Ejemplo 1777. 2-[5-cloro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

5 1777a) Una solución de 2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina (800 mg) en DMSO (15 mL) se trató con 2,4,5-tricloropirimidina (1,1 g) y DIEA (1,8 mL) durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó tres veces con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en gel de sílice produjo 1,0 g de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,19 (s, 1 H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,42 (s, 3H); MS (m/e) 314 (M+1).

10 1777b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina se convirtieron en 2-[5-cloro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, 1H), 81,8 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,28 - 7,00 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,38 (dd, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,05 (t, 2H); MS (m/e) 469 (M+1).

15 Ejemplo 1778. 2-[5-cloro-4-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

20 1778a) Una solución de 1,3-difluoro-2-nitro-benceno (1,0 g), 2,5-metoxietanol (480 mg) y CsCO₃ (3,6 g) en DMF (20 mL) se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 675 mg de 1-fluoro-3-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-benceno: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (dd, 1H), 6,8 (m, 2H), 4,2 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,4 (s, 3H).

25 1778b) Una mezcla de 1-fluoro-3-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-benceno (675 mg) y Pd/C (10%, 30 mg) en etanol se agitó bajo 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró mediante Celite y se concentró para producir 580 mg de 2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,8-6,7 (m, 3H), 4,2 (t, 2H), 3,9 (bs, 2H), 3,8 (t, 2H), 3,5 (s, 3H).

30 1778c) Una mezcla de 2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamina (580 mg), 2,4,5-tricloropirimidina (182 mg, 1,1 eq.) y K₂CO₃ (250 mg, 2 eq.) en NMP se agitó a 50 °C durante 15 horas y a 75 °C durante 6 horas más. La mezcla se filtró, se colocó sobre el gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 290 mg de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-(2-metoxi)-fenil)-amina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (s, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,1 (bs, 1H), 7,0-6,9 (m, 2H), 4,3 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 3,5 (s, 3H). 1778d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-amina se convirtieron en 2-[5-cloro-4-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (bs, 1H), 7,40 (q, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,77 (t, 2H); MS (m/e) 488 (M+1).

40 Ejemplo 1779. 2-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-iniloxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

45 1779a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1778a, 1,3-difluoro-2-nitro-benceno y alcohol propargílico se convirtieron en 1-fluoro-2-nitro-3-prop-2-iniloxi-benceno: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,5 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 4,9 (s, 2H), 2,7 (s, 1H).

50 1779b) A una solución de 1-fluoro-2-nitro-3-prop-2-iniloxi-benceno (460 mg) en EtOAc (50 mL) se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) con agitación. Después de 6 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 150 mg de 2-fluoro-6-prop-2-iniloxi-fenilamina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,9-6,7 (m, 3H), 4,8 (s, 2H), 4,0 (bs, 2H), 2,6 (s, 1H).

55 1779c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-fluoro-6-prop-2-iniloxi-fenilamina se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-prop-2-iniloxi-fenil)-amina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (s, 1H), 7,3 (dd, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,8 (bs, 1H), 4,8 (s, 2H), 2,6 (s, 1H).

60 1779d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-fluoro-6-prop-2-iniloxi-fenil)-amina se convirtieron en 2-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-iniloxi-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (q, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86 (t, 1H), 2,72 (t, 2H); MS (m/e) 468 (M+1).

65 Ejemplo 1780. 2-[4-(2-aliloxi-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

- 1780a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1778a, 1,3-difluoro-2-nitro-benceno y alcohol alílico se convirtieron en 1-aliloxi-3-fluoro-2-nitro-benceno: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,5 (dd, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 5,6-5,4(dd, 2H), 4,8(d, 2H).
- 5 1758d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1779b, 1-alioxi-3-fluoro-2-nitro-benceno se convirtió en 2-aliloxi-6-fluoro-fenilamina: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,7-7,5 (m, 3H), 6,0 (m, 1H), 5,4-5,2 (dd, 2H), 4,5 (d, 2H).
- 1758e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-aliloxi-6-fluoro-fenilamina se convirtió en (2-aliloxi-6-fluoro-fenil)-2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (s, 1H), 7,3 (dd, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,1-6,0 (m, 1H), 5,5-5,3 (dd, 2H), 4,7 (d, 2H).
- 10 1780d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2-aliloxi-6-fluoro-fenil)-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-amina se convirtieron en 2-[4-(2-aliloxi-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,51 (t, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,88 (t, 2H); MS (m/e) 470 (M+1).
- 15 Ejemplo 1781. 2-{4-[2-(2-amino-etoxi)-6-fluoro-fenilamino]-5-cloro-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 20 1781a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1778a, 1,3-difluoro-2-nitro-benceno y (2-hidroxi-etil)-3-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en (2-(3-fluoro-2-nitro-fenoxi)-etil)-éster tert-butil de ácido carbámico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,5 (dd, 1H), 6,9 (m, 2H), 5,1 (bs, 1H), 4,2 (dd, 2H), 3,6 (d, 2H), 1,5 (s, 9H).
- 25 1781b) Una solución de 1(2-(3-fluoro-2-nitro-fenoxi)-etil)-éster tert-butil de ácido carbámico (300 mg) en THF (100 mL) se trató con una solución acuosa de Na₂S₂O₄ (1,1 g) y de bicarbonato de sodio saturado (100 mL). Después de 30 minutos de agitación, se añadieron EtOAc (250 mL) y salmuera (250 mL) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener 260 mg de (2-(2-amino-3-fluoro-fenoxi)-etil)-éster tert-butil de ácido carbámico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,7-6,5 (m, 3H), 5,0 (bs, 1H), 4,0 (t, 2H), 3,7 (bs, 1H), 2,5 (td, 2H), 1,5 (s, 9H).
- 30 1781a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, (2-(2-amino-3-fluoro-fenoxi)-etil)-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en {2-[2-(2,5-dicloro-piridina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-etil}-éster tert-butil de ácido carbámico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (s, 1H), 7,4-7,3 (dd, 1H), 7,0-6,8 (m, 2H), 4,9 (bs, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,5 (td, 2H), 1,5 (s, 9H).
- 35 1781d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, (con pérdida concomitante del grupo Boc), 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y {2-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-etil}-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtieron en 2-[4-[2-(2-amino-etoxi)-6-fluoro-fenilamino]-5-cloro-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,60 (q, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,51 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,95 (t, 2H); MS (m/e) 473 (M+1).
- 40 Ejemplo 1782. N-2-{2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi}-etil)-acetamida
- 45 1782a) Una mezcla de 2-(2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi)-etil)-éster tert-butil de ácido carbámico (120 mg) se agitó en TFA/DCM (1:1, 20 mL) durante 3 horas. La mezcla se concentró y se trató con ácido acético (200 mg), EDC (400 mg) y HOBt (100 mg) en DCM (10 mL) durante 16 horas. La reacción se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó tres veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 49 mg de N-(2-(2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxil)-etil)-acetamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (s, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,8 (m, 2H), 4,2 (t, 2H), 3,5 (td, 2H), 1,9 (s, 3H).
- 50 1782c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y N-{2-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-etil}-acetamida se convirtieron en N-(2-[2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi]-etil)-acetamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,44 (q, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 1,86 (s, 3H); MS (m/e) 515 (M+1).
- 60 Ejemplo 1783. 2-{5-cloro-4-[2-(5-etilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 65

- 1783a) A una mezcla de 2-nitro-hidrazida de ácido benzoico (3 g) en DMF (20 mL) se añadió isocianato-etano (1,3 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío para producir 4 g de 4-etil-1-(2-nitrobenzoil)-semicarbazida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (dd, 1H), 7,8 (s, 3H), 6,4 (bs, 1H), 3,3 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).
- 1783b) Una mezcla de 4-etil-1-(2-nitrobenzoil)semicarbazida (4 g) en DCM (30 mL) se trató con trietilamina (12 mL), PTS-Cl (4.8 g) y DMAP (100 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 2,3 g de etil-(5-(2-nitro-fenil)-(1,3,4)oxadiazol-2-il)-amina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (m, 2H), 4,9 (bs, 1H), 3,6 (q, 2H), 1,4 (t, 3H).
- 1783c) Una solución de etil-(5-(2-nitro-fenil)-(1,3,4)oxadiazol-2-il)-amina (3,5 g) en DCM (30 mL) se trató con trietilamina (6 mL) y dicarbonato de di-tert-butil (9 g). La mezcla de reacción se agitó en rt durante toda la noche, se diluyó con DCM y se lavó tres veces con salmuera. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc:MeOH, 75:22:3) para producir 5,5 g de (5-(2-nitro-fenil)-(1,3,4)oxadiazol-2-il)-éster tert-butil de ácido carbámico.
- 1783d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1778b, etil-(5-(2-nitro-fenil)-(1,3,4)oxadiazol-2-il)-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en (5-(2-amino-fenil)-(1,3,4)oxadiazol-2-il)-etil-éster tert-butil de ácido carbámico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,7 (dd, 1H), 7,3 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (t, 1H), 4,0 (q, 2H), 1,6 (s, 9H), 1,4 (t, 3H).
- 1783e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, (5-(2-amino-fenil)-(1,3,4)oxadiazol-2-il)-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en [5-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil-éster tert-butil de ácido carbámico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,0 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,4 (t, 1H), 4,1 (q, 2H), 1,6 (s, 9H), 1,4 (t, 3H).
- 1783f) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, (con pérdida de grupo Boc concomitante), 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y [5-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtieron en 2-{5-cloro-4-[2-(5-etilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ 8,48 (bs, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,70 - 7,42 (m, 5H), 4,57 (t, 2H), 3,56 (q, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 1,45 (t, 3H); MS (m/e) 507 (M+1).
- Ejemplo 1784. 2-{5-cloro-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 1784a) Una mezcla de 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (3,5 g) en THF (35 mL) se trató con N-hidroxi-acetamidina (1,7 g) y DIEA (8 mL). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C en el microondas durante 5 minutos, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 2,6 g de 2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,0 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,0 (bs, 2H), 2,6 (s, 3H).
- 1784b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamina se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-amina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,0 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (t, 1H), 7,6 (m, 2H), 2,5 (s, 3H).
- 1784c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{5-cloro-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ 8,75 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,20 (bs, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,59 (s, 3H); MS (m/e) 478 (M+1).
- Ejemplo 1785. 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 1785a) A 2-amino-3-fluoro-ácido benzoico (2,3 g) en DCM (20 mL) se añadió triclorometilcloroformiato (3,0 g) y la mezcla se agitó en rt durante 16 horas. Posteriormente, la reacción se concentró para producir 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (2,5 g).
- 1785b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1784a, 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona se convirtió en 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona para 2-fluoro-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamina: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,9 (td, 1H), 6,0 (bs, 2H), 2,6 (s, 3H).
- 1785c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-fluoro-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamina se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-amina: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,3 (s, 1H), 8,0 (td, 1H), 7,5 (m, 2H), 2,5 (s, 3H).

- 1785d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,40 (s, 3H); MS (m/e) 496 (M+1).
- Ejemplo 1786. 2-{5-cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 1786a) Una mezcla de 2-nitro-hidrazida de ácido benzoico (4,0 g, 22,0 mmol) y ácido para-toluensulfónico (0,04 g, 0,21 mmol) en trietilortoacetato (20 mL) se refluó durante 22 horas. Tras enfriarlo en rt, el precipitado se recogió y se lavó con etanol para producir 4,4 g de sólido de color amarillo verdoso. Este intermedio (2 g) se refluó en cloruro de fosforilo (15 mL) durante 3 horas y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en diclorometano) produjo 1,4 g de 2-metil-5-(2-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (bs, 2H), 7,77 (bs, 2H), 2,70 (bs, 3H).
- 1786b) Una mezcla de 2-metil-5-(2-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (0,73 g) y un 50% de níquel Raney (1 mL) en metanol (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) se agitó bajo 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno durante 3 horas. La filtración mediante Celite y la concentración del filtrado produjo 0,62 g de 2-metil-5-(2-amino-fenil)-[1,3,4]oxadiazol: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,76 (m, 2H), 5,81 (bs, 2H), 2,61 (s, 3H).
- 1786c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-metil-5-(2-amino-fenil)-[1,3,4]oxadiazol se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina: MS (m/e) 322 (M+1).
- 1786d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{5-cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (bs, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,36 (m, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,4 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (m/e) 478 (M+1).
- Ejemplo 1787. 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 1787a) A 8-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (800 mg) en DCM (30 mL) se añadió N-aminoacetamidina (490 mg) y trietilamina (1,9 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con PTS-Cl (1,67 g), TEA (1,3 mL) y DMAP (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 490 mg de 2-fluoro-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 6,8 (td, 1H), 6,0 (bs, 2H), 2,7 (s, 3H).
- 1787b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-fluoro-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,5 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,8 (td, 1H), 7,5 (m, 2H), 2,7 (s, 3H).
- 1787c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (bs, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 - 7,50 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,57 (s, 3H); MS (m/e) 496 (M+1).
- Ejemplo 1788. 2-{5-cloro-4-[2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona
- 1788a) A una solución de N-aminoacetamidina (2,7 g) en etanol (30 mL) se añadió solución de metóxido de sodio (0,5 M, 58 mL) y la suspensión blanquecina resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con 2-nitro-hidrazida de ácido benzoico (4,0 g) durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío a temperatura ambiente y el residuo resultante se lavó con etanol anhidro helado. El precipitado se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 4,3 g de 2-nitro-ácido benzoico N'-(1-imino-etil)-hidrazida.
- 1788b) Una suspensión de 2-nitro-ácido benzoico N'-(1-imino-etil)-hidrazida (4,3 g) en xilenos (50 mL) se refluó en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark. Después de 45 minutos de calentamiento, la suspensión de reacción se convirtió en una solución con una rápida condensación de agua en la trampa. La solución se enfrió a -5 °C y se agitó durante 30 minutos. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con xileno

helado y se secó al vacío para producir 3,6 g de 3-metil-5-(2-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9-7,5 (m, 4H), 2,5 (s, 3H).

5 1788c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1783c, 3-metil-5-(2-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol se convirtió en 3-metil-5-(2-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-4-éster tert-butil de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9-7,5 (m, 4H), 2,7 (s, 3H), 1,6 (s, 9H).

10 1788d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1778b, 3-metil-5-(2-nitro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-4-éster tert-butil de ácido carboxílico se convirtió en 3-(2-amino-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-éster tert-butil de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 6,9-6,8 (m, 2H), 5,7 (bs, 2H), 2,9 (s, 3H), 1,8 (s, 9H).

15 1788e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750b, 3-(2-amino-fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-éster tert-butil de ácido carboxílico se convirtió en 3-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenil]-5-metil-[1,2,4]triazol-4-éster tert-butil de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,40 (bs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

20 1788f) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-fluoro-6-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-amina se convirtieron en 2-{5-cloro-4-[2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ 8,65 (bd, 1H), 8,18 (bs, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,53 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,58 (s, 3H); MS (m/e) 477 (M+1).

25 Ejemplo 1789. 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metil-oxazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

30 1789a) Una suspensión de 2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida (108 mg) y cloruro de oro (III) (20 mg) en acetonitrilo (20 mL) se agitó durante 16 horas y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metileno-4, 5-dihidro-oxazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (80 mg): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,10 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 7,14 (bs, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,92 (t, 1H).

35 1789b) A una solución de 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metileno-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona (80 mg) en acetonitrilo (10 mL) se añadió 4N HCl / dioxano (0,3 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas, se concentró y se trituró con éter etílico para producir 66 mg de 2-{5-cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metil-oxazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona como una sal de HCl: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,40 (s, 3H); MS (m/e) 495 (M+1).

45 Ejemplo 1790. 2-{5-cloro-4-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-tiofeno-3-ilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

50 1790a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1789a, 3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-ácido carboxílico prop-2-inilamida se convirtió en 2-{5-cloro-4-[2-(5-metileno-4, 5-dihidro-oxazol-2-il)-tiofeno-3-ilamino]pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,38 (bs, 1H), 8,10 (bs, 2H), 7,62 - 7,20 (m, 4H), 4,95 (dd, 1H), 4,8 (t, 2H), 4,55 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,10 (t, 2H),

55 1790b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1789b, 2-{5-cloro-4-[2-(5-metileno-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-tiofeno-3-ilamino]pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona se convirtió en 2-{5-cloro-4-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-tiofeno-3-ilamino]-pirimidina-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,46 (s, 3H); MS (m/e) 483 (M+1).

60 Ejemplo 1791. 2-[5-cloro-4-(2-metilaminometil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona

65 1791a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1783c, metil-(2-nitro-bencil)-amina se convirtió en metil-(2-nitro-bencil)-éster tert-butil de ácido carbámico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

1791 b) Una mezcla de metil-(2-nitro-bencil)-éster tert-butil de ácido carbámico (2,0 g, 7,5 mmol) y 10% de Pd-C (100 mg) en metanol (150 mL) se agitó durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó

mediante filtración y el disolvente se evaporó para obtener metil-(2-amino-bencil)-éster tert-butil de ácido carbámico (1,58 g, 6,8 mmol, 91%).

5 1791 c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751 b, metil-(2-amino-bencil)-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencil]-metil-éster tert-butil de ácido carbámico: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,17 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

10 1791 d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1773c, [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencil]-metil-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metilaminometil-fenil)-amina, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, se convirtió como la sal de TFA en 2-[5-cloro-4-(2-metilaminometil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona. Sal de TFA: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (m/e) 439 (M1).

15 Ejemplo 1792. N-{2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilaminol-bencil]-N-metilacetamida

20 1792a) Una solución de (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metilaminometil-fenil)-amina en THF (25 mL) se trató con anhídrido acético (60 mg, 0,59 mmol, 1,2 eq) y piridina (50 mg, 0,63 mmol, 1,3 eq.) a 25 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa para obtener N-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencil]-N-metil-acetamida (40 mg, 0,12 mmol, 24%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (m/e) 325 (M + 1).

25 1792b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 2-amino-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y N-[2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencil]-N-metil-acetamida se convirtieron en N-[2-(5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino)-bencil]-N-metil-acetamida. Sal de TFA: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,05 (s, 3H); MS (m/e) 481 (M1).

30 Ejemplo 1793. N-{2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bencil}-acetamida

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1783c, 2-nitro-bencilamina se convirtió en 2-nitro-bencil-éster tert-butil de ácido carbámico, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b se convirtió en 2-amino-bencil-éster tert-butil de ácido carbámico.

40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, 2-amino-bencil-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-bencil]-éster tert-butil de ácido carbámico, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1773c se convirtió en N-(2-(aminometil)fenil)-2,5-dicloropirimidina-4-amina. Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1792a, N-(2-(aminometil)fenil)-2,5-dicloropirimidina-4-amina se convirtió en N-(2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-bencil)acetamida, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, se convirtió en N-[2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-2-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-bencil]-acetamida. Sal de TFA: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,3 (m, 4H), 3,3 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 1,89 (s, 3H); MS (m/e) 467 (M + 1).

45 Ejemplo 1794. 2-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida

50 1794a) A 65 °C se disolvió β -tetralona (5 g, 34,2 mmol) en ácido tricloroacético (56 g, 0,34 mol). Luego se añadió azida de sodio (3,3 g, 50 mmol, 1,5 eq.) en porciones. La mezcla se agitó durante 9 horas y luego se añadió agua (400 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. A continuación, la mezcla de crudo se recrystalizó a partir de diclorometano/hexano para obtener 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona (4 g): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,2 (m, 4H), 4,37 (d, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (m, 2H) y 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona (1,5 g): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,2 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,12 (t, 2H).

60 1794b) A 0 °C, 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona (1 g, 6,2 mmol) se añadió a ácido nítrico humeante (3 mL) y la mezcla se calentó lentamente a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de crudo se recrystalizó a partir de diclorometano/hexano para obtener 8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona (0,2 g). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,8 (m, 2H).

65 1794c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, 8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona se convirtió en 8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,0 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,7 (m, 2H); MS (m/e) 177 (M + 1).

- 1794d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1472a, 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida y 8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona se convirtieron para obtener 2-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,95 (d, 3H), 2,86 (t, 2H); MS (m/e): 437,3 (M + 1).
- Ejemplo 1795. 3-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 1795a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,87 (br, 1H), 6,3 (br, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,05 (d, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (m/e): 457,3 (M + 1).
- Ejemplo 1796. 3-cloro-2-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1472a, 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida y 8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona se convirtieron en 3-cloro-2-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,84 (t, 1H); MS (m/e): 471,2 (M + 1).
- Ejemplo 1797. 3-exo-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-il]aminobiciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-exo-carboxamida
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona y 3-exo-(2,5-dicloro-pirimidina-4-il)aminobiciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-exo-carboxamida se convirtieron en 3-exo-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-il]aminobiciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-exo-carboxamida: ¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,1 - 7,8 (m, 5H), 7,46 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,47 (d, 2H), 4,27 (br, 2H), 4,24 (br, 1H), 3,06 (s, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,6 (br, 1H), 2,23 (d, 1H), 1,53 (d, 1H); MS (m/e) 439 (M + 1).
- Ejemplo 1798. 2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida y 2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 1798a) A 25 °C, se añadió hidruro de sodio (150 mg, 6,3 mmol) a una solución de 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona (1 g, 6 mmol) en THF (50 mL). La suspensión se agitó durante 10 minutos y se trató con yoduro de metilo (1 g, 7 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas más y luego se dispersó en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se lavó una vez con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la evaporación del disolvente produjo 2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona (1 g, 5,7 mmol, 95%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).
- 1798b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1794b, 2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona se convirtió en 2-metil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,06 (t, 2H).
- 1798c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791 b, 2-metil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona se convirtió en 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,1 (t, 2H); MS (m/e) 191 (M + 1).
- 1798d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en una mezcla de 2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 2,94 (s, 3H); MS (m/e) 451 (M+1)) y 2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (sal de HCl: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 3H); MS (m/e) 449 (M+1)).
- Ejemplo 1799. 3-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,06 (q, 1H), 4,3 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,93 (d, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,1 (s, 3H); MS (m/e): 471,3 (M + 1).
- 10 Ejemplo 1800. 2-[[5-fluoro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona y 2-[[2-cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[[5-fluoro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, 1H), 7,6 - 7,3 (m, 6H), 7,03 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 2,74 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -158,9; MS (m/e) 449 (M + 1).
- 20 Ejemplo 1801. 2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida
- 25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5,N-trimetil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,38 (bs, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 4,38 (bs, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (m/e) 479 (M+1).
- 30 Ejemplo 1802. 8-[5-cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona
- 35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-amina se convirtieron en 8-[5-cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona. Sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,87 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,01 (t, 2H); MS (m/e) 474 (M+1).
- 40 Ejemplo 1803. 8-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona
- 45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il]-amina se convirtieron en 8-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,00 (t, 2H); MS (m/e) 474 (M+1).
- 50 Ejemplo 1804. 8-[5-cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona
- 55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina y 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona se convirtieron en 8-[5-cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,5 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,02 (t, 2H); MS (m/e): 460,4 (M + 1).
- 60 Ejemplo 1805. 3-cloro-2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- 65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-3-ona y 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en 3-cloro-2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,25 (bq, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,92 (d, 3H); MS (m/e) 485 (M+1).
- Ejemplo 1806. 3-fluoro-2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepina-3-ona y 3-fluoro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en 3-fluoro-2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,20 (bq, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (d, 3H), 2,87 (t, 2H); MS (m/e) 469 (M+1).
- 10 Ejemplo 1807. 2,5-dicloro-4-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepina-3-ona y 2,5-dicloro-4-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 2,5-dicloro-4-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-3-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, EDCI₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,21 (bq, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 3,00 (d, 3H); MS (m/e) 525, 527 (M+1).
- 20 Ejemplo 1808. 8-[5-cloro-4-(2-metilaminometil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepina-3-ona
- 25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepina-3-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-metilaminometil-fenil)-amina (sal de TFA) se convirtió en 8-[5-cloro-4-(2-metilaminometil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepina-3-ona. Sal de HCl: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,1 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 2,65 (s, 3H); MS (m/e) 437 (M + 1).
- 30 Ejemplo 1809. 2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida
- 35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepina-3-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,23 (dd, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,07 (m, 5H); MS (m/e) 469 (M+1).
- 40 Ejemplo 1810. {2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo
- 45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-2-metil-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepina-3-ona y [2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-fenoxi]-acetónitrilo se convirtieron en {2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (t, 2H); MS (m/e) 449 (M+1).
- 50 Ejemplo 1811. 2-[5-cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida
- 55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1794b, 1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtió en 8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1794c, se convirtió en 8-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona. Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1472a, 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida y 8-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,63 (br, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,41 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,06 (s, 3H); MS (m/e): 437,3 (M + 1).
- 60 Ejemplo 1812. 3-[5-cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 8-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,2 (s, 3H); MS (m/e): 457,3 (M + 1).
- Ejemplo 1813. 7-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 7-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina se convirtieron en 7-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 - 7,30 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,83 (bt, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,70 (q, 2H), 3,20 (t, 2H); MS (m/e) 446 (M+1).
- 10 Ejemplo 1814. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 7-amino-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5,N-trimetil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida. Sal de TFA: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 5% CD_3OD en CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,58 (bs, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (m/e) 465 (M+1).
- 20 Ejemplo 1815. 2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida
- 25 1815a) A -75 °C, se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (11,3 g, 8,1 mL, 0,1 mol) a una suspensión de metil-fenetil-amina (13,5 g, 0,1 mol), trietilamina (15 mL) en diclorometano (50 mL). La suspensión se calentó a 25 °C en el transcurso de 3 horas y la sal se eliminó mediante filtración. La fase orgánica se lavó con solución de HCl (1N, 200 mL) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó al vacío para obtener 2-cloro-N-metil-N-fenetil-acetamida (20 g, 95%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,2 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,8 (m, 2H).
- 30 1815b) A 140 °C, 2-cloro-N-metil-N-fenetil-acetamida (20 g, 94 mmol) y tricloruro de aluminio (18,9 g, 142 mmol, 1,5 eq.) se calentaron durante 8 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó para obtener 3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona (18,2 g, 100%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,1 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,03 (s, 3H).
- 35 1815c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1794b, 3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtió en 3-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,9 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,03 (s, 3H).
- 40 1815d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, 3-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtió en 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, EDCl_3) δ 7,3 (m, 3H), 4,0 (s, 2H), 3,8 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 2,98 (s, 3H); MS (m/e) 191 (M + 1).
- 45 1815e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1471e, 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida y 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,13 (br, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,95 (d, 3H), 2,90 (s, 3H); MS (m/e): 451,3 (M + 1).
- 50 Ejemplo 1816. 3-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico en un rendimiento del 78%: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,34 (br, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,9 (d, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (m/e): 471,3 (M+1).
- 60 Ejemplo 1817. 3-cloro-2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida
- 65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1471e, 3-cloro-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida y 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtieron en 3-cloro-2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,88 (d, 3H); MS (m/e): 485,3 (M + 1).
- 65 Ejemplo 1818. 2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3,5,N-trimetil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,62 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (bd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,00 (bs, 1H), 3,89 (bd, 1H), 3,58 (bs, 1H), 3,16 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (d, 3H), 2,92 (bd, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS (m/e) 464 (M+1).
- 10 Ejemplo 1819. 8-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-(2-pirazol-1-il-fenil)-amina se convirtieron en 8-[5-cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,13 (s, 3H); MS (m/e) 446 (M+1).
- 20 Ejemplo 1820. 3-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-pirimidina-2-metilamida de ácido carboxílico
- 25 1775d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1750a, 3-amino-piridina-2-ácido carboxílico se convirtió en 3-amino-piridina-2-metilamida de ácido carboxílico, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1751b, se convirtió en 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-pirimidina-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,4 (d, 1H), 8,6 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 3,1 (d, 3H).
- 30 1820) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-piridina-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-piridina-2-metilamida de ácido carboxílico. Sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,94 (s, 3H); MS (m/e) 452 (M+1).
- 35 Ejemplo 1821. 5-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-1-metil-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico
- 40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, 5-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico y 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona se convirtieron en 5-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-1-metil-1H-pirazol-4-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (br, 2H), 6,9 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 2,86 (d, 3H); MS (m/e): 455,4 (M + 1).
- 45 Ejemplo 1822. (R)-2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-butiramida
- 50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y (R)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-butiramida se convirtieron en (R)-2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-butiramida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,10 - 3,59 (m, 4H), 3,21 (t, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,00 (d, 3H), 0,97 (d, 3H); MS (m/e) 417 (M+1).
- 55 Ejemplo 1823. (S)-2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-butiramida
- 60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1742a, 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y (S)-2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-metil-butiramida se convirtieron en (S)-2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-metil-butiramida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,07 (dd, 2H), 6,03 (d, 1H), 4,66 (dd, 1H), 3,89 (dd, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,02 (d, 3H), 1,00 (d, 3H); MS (m/e) 417 (M+1).
- 60 Ejemplo 1824. 2-[[5-fluoro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida
- 65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-2-ona y 2-[(2-cloro-5-fluoro-pirimidina-4-il)-metil-amino]-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[[5-fluoro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300

MHz, CD3OD) δ 7,73 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,73 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD3OD) δ -159,0; MS (m/e) 449 (M + 1).

5 Ejemplo 1825. 8-(5-cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino)-3-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepina-2-ona

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, (2,5-dicloro-pirimidina-4-il)-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenil]-amina y 8-amino-3-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepina-2-ona se convirtieron en 8-(5-cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidina-2-ilamino)-3-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepina-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (t, 1H), 3,9 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,02 (s, 3H); MS (m/e): 460,4 (M + 1).

15 Ejemplo 1826. 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida

20 1826a) A 100 mL de HNO₃ (90%) a -30 °C se añadió lentamente 12 g 1,1-dimetil-3,4-dihidronaftaleno-2(1H)-ona (Ref.: J. Am. Chem. Soc. (1993), 115, 10628). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se vertió lentamente en 600 mL de agua helada que contenía 120 g de KOH (se añadió todo el hielo necesario para que la mezcla se mantuviera fría). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Los isómeros se separaron en columna de gel de sílice iterativo utilizando un 20% de acetato de etilo en hexanos, seguido de la trituración con éter etílico para producir 3,8 g del mayor R_f 1,1 dimetil-6-nitro-3,4-dihidronaftaleno-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (dd, 1H, C7-H), 8,0 (d, 1H, C5-H), 7,5 (d, 1H, C8-H), 3,2 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 1,5 (s, 6H); y 5,1 g de la R_f menor 1,1-dimetil-7-nitro-3,4-dihidronaftaleno-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (d, 1H, C8-H), 8,0 (dd, 1H, C6-H), 7,3 (d, 1H, C5-H), 3,2 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 1,5 (s, 6H).

25 1826b) Una solución de 1,1-dimetil-6-nitro-3,4-dihidronaftaleno-2(1H)-ona (3,26 g) en ácido metanosulfónico (30 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con 1,3 g de azida de sodio en porciones. Después de agitarse a 0 °C durante 3 horas, la mezcla se neutralizó vertiéndola en un exceso de bicarbonato de sodio saturado a 0 °C. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (20% EtOAc / hexanos) produjo la mezcla de 3-(5-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenil)propanonitrilo y 1,1-dimetil-7-nitro-4,5-dihidrobenzo[c]oxepina-3(1H)-ona. La lactama 1,1-dimetil-7-nitro-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona (1,75 g) se eluyó con un 5% de metanol en cloruro de metileno: ¹H NMR (300 MHz, EDCI₃) δ 8,0 (dd, 1H, C8-H), 8,0 (d, 1H, C6-H), 7,5 (d, 1H, C9-H), 3,2 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,7 (s, 6H).

35 1826c) Una solución de 1,1-dimetil-7-nitro-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona (1,75 g) en THF (175 mL) y MeOH (20 mL) se trató con una solución de Na₂S₂O₄ (5 g) y bicarbonato de sodio (5 g) en agua (200 mL). Después de 15 minutos, se añadió 250 mL de EtOAc y 250 mL de NaCl saturado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se volvieron a lavar con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir 400 mg de 7-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,1 (d, 1H, C9-H), 6,5 (dd, 1H, C8-H), 6,4 (d, 1H, C6-H), 3,0 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,6 (s, 6H).

40 1826d) Una mezcla de 7-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona (40 mg), 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida (50 mg), y 2 gotas de 4 N HCl/dioxano en IPA (3 mL) se calentó en microondas a 120 °C durante 1,5 horas.

45 La mezcla se concentró para obtener el crudo 2-(2-(3-(3-amino-3-oxopropil)-4-(prop-1-en-2-il)fenilamino)-5-cloropirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida. La mezcla de crudo se agitó durante 4 horas en TFA y se concentró. La purificación mediante HPLC semi-preparativa 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida (45,7 mg) como una sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,3 (s, 1H), 7,7-7,5 (m, 3H), 7,65 (s, 1H, intercambiando lentamente NH), 7,4 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 1,8 (s, 6H).

50 Ejemplo 1827. 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1826d, 7-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida se convirtieron en 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida, sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,5-7,45 (m, 2H), 7,4 (td, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,0 (s, 6H).

60 Ejemplo 1828. 3-cloro-2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida

65

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1826d, 7-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona y 3-cloro-2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida se convirtieron en 3-cloro-2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida, sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,3 (s, 1H), 7,9 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,2 (dd, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 1,8 (s, 6H).
- 10 Ejemplo 1829. 3-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metiltiofeno-2-carboxamida
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1826d, 7-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona y 3-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-4-dimetiltiofeno-2-carboxamida se convirtieron en 3-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metiltiofeno-2-carboxamida, sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,2 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,7 (s, 6H).
- 20 Ejemplo 1830. 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida
- 25 1830a) Una solución de 2-amino-N,3-dimetilbenzamida (562 mg) y 2,4,5-tricloropirimidina (1,3 g) en N-metilpirrolidona (20 mL) se calentó con carbonato de potasio (2 g) a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (20-30% de acetato de etilo en cloruro de metileno) seguida de la trituración con éter etílico produjo 200 mg de 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,3 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 6,05 (m, 1H), 3,0 (d, 3H), 2,2 (s, 3H).
- 30 1830b) Una suspensión de 7-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona (46 mg), 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida (42 mg) y ácido canforsulfónico (40 µL de 100 mg/mL de solución acuosa) se calentó en isopropanol (2 mL) durante 4 horas a 120 °C mediante radiación de microondas. El disolvente se evaporó para conseguir el crudo 2-(2-(3-(3-amino-3-oxopropil)-4-(prop-1-en-2-il)fenilamino)-5-cloropirimidina-4-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida. La mezcla de crudo se disolvió en TFA y se dejó en reposo durante 4 horas y posteriormente se concentró. La purificación mediante HPLC semi-preparativa produjo 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-7-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N,3-dimetilbenzamida como sal de TFA. La forma no salina se obtuvo mediante el agitado de sal de TFA en acetonitrilo con 300 mg de MP-carbonato (Argonaut, 2,91 mmol/g) durante 2 días. La resina se separó mediante filtración y luego se lavó con metanol y cloruro de metileno. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con éter etílico para producir 14 mg de compuesto neutral: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ con 5% de CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,5-7,4 (m, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (s, 6H).
- 35 Ejemplo 1831. 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida
- 40 1831 a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1826b, 1,1-dimetil-7-nitro-3,4-dihidronaftaleno-2(1H)-ona (3,3 g) se convirtió en 1,1-dimetil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona (1,0 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (d, 1H, C₉-H), 8,0 (dd, 1H, C₇-H), 7,3 (d, 1H, C₆-H), 6,6 (br, 1H, NH), 3,2 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,8 (s, 6H).
- 45 1831b) Una solución de 1,1-dimetil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona (0,46 g) en metanol (50 mL) se roció con argón y se añadió un 10% de Pd-C (46 mg). La mezcla se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, se filtró mediante Celite y se concentró para producir 8-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona de forma cuantitativa: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,9 (d, 1H, C₆-H), 6,6 (d, 1H, C₉-H), 6,5 (dd, 1H, C₇-H), 5,9 (br, 1H), 3,6 (br, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,6 (s, 6H).
- 50 1831c) Una mezcla de 8-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona (32 mg), 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida (50 mg) y ácido canforsulfónico (30 µL de una solución acuosa de 100 mg/mL) en IPA (2 mL) se calentó en microondas a 120 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC semi-preparativa para producir 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida como sal de TFA. La forma no salina se obtuvo mediante el agitado de sal de TFA en acetonitrilo con 200 mg de MP-carbonato (Argonaut, 3,17 mmol/g) durante 16 horas. La resina se separó mediante filtración y luego se lavó con metanol y cloruro de metileno. El filtrado se concentró para producir 25,9 mg de compuesto neutro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,2 (m, 1H), 5,8 (s, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,9 (d, 3H), 2,6 (m, 2H), 1,6 (s, 6H).
- 55 Ejemplo 1832. 3-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-carboxamida
- 60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1831c, 8-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona y 3-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-carboxamida se convirtieron en 3-(5-cloro-2-(1,1-
- 65

- 5 dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-carboxamida: 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, espectro parcial) δ 9,6 (br, 1H), 8,6 (br, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,0 (t, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,9 (s, 1H), 2,8 (s, 2H), 2,0 (d, 1H), 1,6 (s, 6H), 1,4 (d, 1H).
- 10 Ejemplo 1833. 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1831c, 8-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida se convirtieron en 2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida: 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, espectro parcial) δ 9,6 (s, 1H), 8,8-9,0 (m, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (d, 3H), 1,7 (s, 6H).
- 20 Ejemplo 1834. 3-cloro-2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida
- 25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1831c, 8-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona y 3-cloro-2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida se convirtieron en 3-cloro-2-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida, pero sin neutralización para la forma no salina: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,3 (s, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 1,8 (s, 6H).
- 30 Ejemplo 1835. 3-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
- 35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1831c, 8-amino-1,1-dimetil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepina-3-ona y 3-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida se convirtieron en 3-(5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino)-N,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida, pero sin neutralización para la forma no salina: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,3 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,8 (s, 6H).
- 40 Ejemplo 1836. 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metilbenzamida
- 45 1836a) Una solución de 8-amino-benzoazepina-2-ona (5,0 g, 28,4 mmol) y trietilamina (3,4 g, 34,1 mmol, 1,2 eq.) en DMF anhidro (500 mL) se trató con dicarbonato de di-tert-butil (7,5 g, 34 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (300 mL) y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó. El residuo se recristalizó a partir de DCM/hexanos para obtener (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (5,0 g, 18,1 mmol, 64%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (br, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,5 (br, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).
- 50 1836b) Una solución de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (5,0 g, 18,1 mmol) en THF (400 mL) se trató con reactivo de Lawesson (7,5 g, 18,5 mmol). Después de agitarlo durante 12 horas, el precipitado se eliminó y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con DCM para obtener (2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (5,0 g, 17,1 mmol, 94%): MS (m/e) 293 (M + 1).
- 55 1836c) Una solución de (2-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (5,0 g, 17,1 mmol) en carbonato de potasio (4,7 g, 34,0 mmol) en acetona (400 mL) se trató con yodometano (2,5 mL, 5,7 g, 40,0 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas y se concentró. El residuo se dispersó en agua (100 mL) y DCM (200 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (9:1) para obtener (2-metilsulfanil-4,5-dihidro-3H-benzo[b]azepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (2,2 g, 7,2 mmol, 42%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,1 (m, 3H), 2,92 (t, 1H), 2,81 (t, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,4 (q, 2H), 2,32 (q, 2H), 1,6 (s, 9H); MS (m/e) 307 (M + 1).
- 60 1836d) Una solución de (2-metilsulfanil-4,5-dihidro-3H-benzo[b]azepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (2,2 g, 7,2 mmol) y 2,2-dimetoxietanamina (1,0 g, 9,5 mmol) en etanol (200 mL) se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 14 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (9:1) para obtener [2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-4,5-dihidro-3H-benzo[b]azepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (1,6 g, 4,4 mmol, 61%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,1 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,61 (t, 2H), 2,2 (br, 4H), 1,61 (s, 9H); MS (m/e) 364 (M + 1).
- 65

- 1836e) Una mezcla de [2-(2,2-dimetoxi-etilamino)-4,5-dihidro-3H-benzo[b]azepina-8-il]-éster tert-butil de ácido carbámico (1,6 g, 4,4 mmol) en 2:1 metanol /HCl concentrado (150 mL) se calentó a 90 °C durante 15 horas. El disolvente se evaporó para obtener un sólido que se trituró con éter dietílico y se secó para obtener 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina como una sal de HCl (703 mg, 3,5 mmol, 80%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (pent, 2H); MS (m/e) 200 (M + 1).
- 1836f) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,59 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,27 (pent, 2H); MS (m/e) 460 (M + 1).
- Ejemplo 1837. 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,18 (td, 1H), 7,1 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,16 (pent, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -116,8; MS (m/e) 478 (M + 1).
- Ejemplo 1838. 3-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,18 (pent, 2H), 2,09 (s, 3H); MS (m/e) 480 (M + 1).
- Ejemplo 1839. 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-cloro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,1 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,18 (pent, 2H); MS (m/e) 494 (M + 1).
- Ejemplo 1840. 3-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 100a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico. Sal de HCl: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,50 (pent, 2H); MS (m/e) 466 (M + 1).
- Ejemplo 1841. 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,25 (pent, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -121,1; MS (m/e) 478 (M + 1).
- Ejemplo 1842. 5-cloro-N²*(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-il)-N⁴*-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2,5-dicloro-pirimidina-4-il-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-amina se convirtió en 5-cloro-N²*(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-il)-N⁴*-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina. Sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,38 (pent, 2H), 1,19 (d, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -77,4 -114,8 (d); MS (m/e) 527 (M + 1).

- Ejemplo 1843. 2-[5-cloro-2-(1-metil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 5 1843a) Una solución de 2,2-dimetoxi-propionamida (5 g, 37,5 mmol) y borano-dimetilsulfido (70 mmol) en THF (200 mL) se calentó a 90 °C durante 8 horas. La mezcla se desactivó cuidadosamente con metanol (50 mL) a 0 °C y luego se concentró. La mezcla se agitó con éter/agua en un embudo de decantación y la capa orgánica se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener 2,2-dimetoxi-propilamina (5 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,6 (t, 2H), 3,4 (s, 6H), 3,2 (d, 2H), 1,4 (s, 3H).
- 10 1843b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1836d, (2-metilsulfanil-4,5-dihidro-3H-benzo[b]azepina-8-il)-éster tert-butil de ácido carbámico y 2,2-dimetoxi-propilamina se convirtieron en [2-(2,2-dimetoxi-propilamino)-4,5-dihidro-3H-benzo[b]azepina-8-il]-éster tert-butil de ácido carbámico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,2 (br, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 3,3 (s, 6H), 2,6 (m, 4H), 2,3 (m, 2H), 1,7 (s, 3H), 1,5 (s, 9H). MS (m/e) 378 (M + 1).
- 15 1843c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1836e, [2-(2,2-dimetoxi-propilamino)-4,5-dihidro-3H-benzo[b]azepina-8-il]-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en 1-metil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina. Sal de HCL: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,8 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,2 (br, 1H), 2,9 (br, 1H), 2,8 (br, 1H), 2,7 (br, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,4 (br, 3H); MS (m/e) 214 (M + 1). 1843d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 1-metil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(1-metil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,6-2,1 (m, 6H), 2,08 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -116,9; MS (m/e) 492 (M + 1).
- 20 25 Ejemplo 1844. 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 1844a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1794b, 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-1-ona se convirtió en 8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-1-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,2 (q, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,17 (pent, 2H).
- 30 1844c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1836b, 8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-1-ona se convirtió en 8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-1-tiona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,28 (q, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,21 (pent, 2H); MS (m/e) 223 (M + 1).
- 35 1844c) Una solución de 8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-1-tiona (2 g, 9 mmol) y 2,2-dimetoxi-etilamina (4,7 g, 45 mmol, 5,0 eq.) en THF (100 mL) se trató con Hg(OAc)₂ (4,3 g, 13,5 mmol, 1.5 eq.) a 5 °C. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 horas y posteriormente se concentró. El residuo se disolvió en tolueno/agua (11:1, 150 mL) y se trató con ácido p-toluenosulfónico (0,76 g, 4 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en una solución de metanol/HCl (2:1, 100 mL) y se calentó a 90 °C durante 12 horas. La evaporación del disolvente y la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH (9:1)) produjo 9-nitro-5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno (300 mg, 1,3 mmol, 15%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,42 (pent, 2H); MS (m/e) 230 (M + 1).
- 40 45 1844d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, 9-nitro-5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno se convirtió en 5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 3,94 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,25 (pent, 2H); MS (m/e) 200 (M + 1).
- 50 1844e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 3,93 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,28 (pent, 2H); MS (m/e) 478 (M + 1).
- 55 Ejemplo 1845. 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida
- 60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-cloro-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida. Sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,46 (pent, 2H); MS (m/e) 494 (M + 1).
- 65 Ejemplo 1846. 3-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico. Sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 2,48 (pent, 2H), 2,02 (s, 3H); MS (m/e) 480 (M + 1).

Ejemplo 1847. 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamina y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-5-fluoro-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azuleno-9-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida. Sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,03 (td, 1H), 4,26 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (pent, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -77,9, -119,1; MS (m/e) 478 (M + 1).

Ejemplo 1848. 2-[2-(4-acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

1848a) Una solución de 2-bromo-5-nitroanilina (10 g, 46 mmol) en DMF (100 mL) y piridina (40 mL, 490 mmol) se trató con cianuro de cobre (I) (11,5 g, 128 mmol). La mezcla se calentó a 160 °C durante 2 días bajo un condensador de reflujo. Después de que la mezcla se hubiese enfriado a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. La concentración y la cromatografía mediante gel de sílice utilizando cloruro de metileno produjo 5,57 g de 2-amino-4-nitro-benzonitrilo (74%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 4,9 (br, 2H); MS (m/e): 164,1 (M + 1).

1848b) Se añadió sulfuro de borano-dimetil (40 mL, 80 mmol) gota a gota a una solución agitada de 2-amino-4-nitro-benzonitrilo (2,27 g, 14 mmol) en THF seco (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas y luego se desactivó con 1N de HCl acuoso. La mezcla se hizo básica (pH > 11) con 4N de hidróxido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para producir 1,75 g de 2-aminometil-5-nitro-fenilamina (75%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 5,1 (br, 2H), 4,1 (s, 3H); MS (m/e): 168,1 (M + 1).

1848c) A una solución de 2-aminometil-5-nitro-fenilamina (2,84 g, 17 mmol) en THF seco (150 mL) y trietilamina (12 mL, 85 mmol) se añadió bromoacetato de tert-butil (5 mL, 34 mmol). La solución de mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. La cromatografía del residuo resultante en gel de sílice con cloruro de metileno y metanol 50:1 produjo 2,5 g de (2-amino-4-nitro-bencilamino)-éster tert-butil de ácido acético (45%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,2 (br, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,58 (s, 9H); MS (m/e): 282,3 (M + 1).

1848d) Una solución de (2-amino-4-nitro-bencilamino)-éster tert-butil de ácido acético (234 mg, 0,8 mmol) en ácido acético (20 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se cromatografió en gel de sílice con cloruro de metileno y metanol (30:1) para obtener 115 mg de 4-acetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopin-2-ona (55%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (m, 2H), 7,4 (dd, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,3 (s, 1H), 2,05 (s, 3H); MS (m/e): 250,2 (M + 1).

1848e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, 4-acetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopin-2-ona se convirtió en 4-acetil-8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopin-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (dd, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,6 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,3 (s, 3H); MS (m/e): 220,3 (M + 1).

1848f) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 4-acetil-8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[3][1,4]diazopin-2-ona y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida se convirtieron en 2-[2-(4-acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[3][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,0 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,9 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (m/e): 498,2 (M + 1).

Ejemplo 1849. 3-[2-(4-acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 4-acetil-8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopin-2-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[2-(4-acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 10,15 (d, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,7 (dd,

1H), 7,45 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,2 (s, 1H), 2,78 (d, 2H), 2,05 (d, 3H); MS (m/e): 486,2 (M + 1).

5 Ejemplo 1850. 3-[2-(4-acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 4-acetil-8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopina-2-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[2-(4-acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,9 (dd, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,6 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,0 (d, 3H), 2,22 (dd, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (m/e): 500,2 (M + 1).

15 Ejemplo 1851. 2-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

20 1851a) Una mezcla de 4-acetil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopina-2-ona (0,6 g, 2,4 mmol), carbonato de potasio (1,0 g, 7,2 mmol) y yodoetano (0,58 mL, 7,2 mmol) en 15 mL de DMF se agitó a 60 °C durante 4 horas. La concentración y la cromatografía en gel de sílice con cloruro de metileno y metanol (30:1) produjo 0,55 g de 4-acetil-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo(e)[1,4]diazopina-2-ona (83%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,7 (d, 2H), 4,14 (q, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,3 (t, 3H); MS (m/e): 278,2 (M + 1).

25 1851b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, 4-acetil-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopina-2-ona se convirtió en 4-acetil-8-amino-1-etil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2 (dd, 1H), 6,73 (br, 2H), 4,5 (ss, 2H), 4,1 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,0 (br, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (t, 3H); MS (m/e): 248,1 (M + 1).

30 1851 c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 4-acetil-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopina-2-ona y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida se convirtieron en 2-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,6 (ss, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,23 (br, 1H), 4,4 (ss, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,75 (br, 2H), 2,92 (d, 3H), 2,15 (ss, 3H), 1,22 (t, 3H); MS (m/e): 526,2 (M + 1).

35 Ejemplo 1852. 3-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 4-acetil-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopina-2-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[2-(4-acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (br, 2H), 3,05 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,15 (t, 3H); MS (m/e): 528,2 (M + 1).

45 Ejemplo 1853. 3-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 4-acetil-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,7 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,9 (s, 2H), 3,82 (q, 2H), 2,78 (d, 3H), 3,0 (d, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,1 (t, 3H); MS (m/e): 514,3 (M + 1).

55 Ejemplo 1854. 2-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida

60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 4-acetil-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazopina-2-ona y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-cloro-N-metilbenzamida se convirtieron en 2-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,4 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,32 (br, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,9 (br, 2H), 2,95 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,18 (t, 3H); MS (m/e): 542,3 (M + 1).

65 Ejemplo 1855. 2-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 4-acetil-1-etil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida se convirtieron en 2-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida:

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,3 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,2 (t, 1H), 6,5 (br, 1H), 4,5s (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (q, 2H), 3,12 (d, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,2 (t, 3H); MS (m/e): 508,4 (M + 1).

Ejemplo 1856. 3-[5-cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

1856a) Una solución de 3-[2-(4-acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (157 mg, 0,3 mmol) en 12 mL de 40% de metilamina / agua y 3 mL de 2M de metilamina / THF) se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 16 horas. La cromatografía del residuo concentrado sobre placas TLC con cloruro de metileno y metanol (100:9) produjo 43 mg de 3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (29%): 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,9 (s, 3H), 1,18 (t, 3H); MS (m/e): 472,1 (M + 1).

1856b) Se añadió acetaldehído (20 mg, 0,45 mmol) a una solución de 3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (42,5 mg, 0,09 mmol) en THF:DCE (1:2) a 0 °C. Después de 15 minutos, se añadió 100 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente. La evaporación y la cromatografía mediante TLC preparativa con cloruro de metileno y metanol (100:7) produjo 31 mg de 3-[5-cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (50%): 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 3,9 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,18 (m, 6H); MS (m/e): 500,4 (M + 1).

Ejemplo 1857. 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico

1857a) Se añadió lentamente cloroformiato de bencilo (6,8 mL, 48 mmol) a una solución de (2-amino-4-nitro-bencilamino)-éster tert-butil de ácido acético (9,08 g, 32 mmol) y trietilamina (13,5 mL, 97 mmol) en cloruro de metileno seco (300 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y se cromatografió con hexanos y acetato de etilo para obtener [(2-amino-4-nitro-bencilo)-benciloxicarbonil-amino]-éster tert-butil de ácido acético (8,39 g) como un sólido de color amarillo (62%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (br, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,3 (br, 5H), 7,12 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,33 (s, 9H); MS (m/e): 416,3 (M + 1).

1857b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1848d, [(2-amino-4-nitro-bencilo)-benciloxicarbonil-amino]-éster tert-butil de ácido acético se convirtió en 8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico. 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,3 (s, 3H), 7,18 (br, 1H), 5,1 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,5 (s, 1H), 4,45 (s, 1H); MS (m/e): 342,5 (M + 1).

1857c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1774c, 8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico se convirtió en 8-amino-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (m, 2H), 7,3 (s, 3H), 7,22 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 4,4 (m, 4H), 1,55 (br, 2H); MS (m/e): 312,4 (M + 1).

1857d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 8-amino-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida (31,4 mg, 0,1 mmol) se convirtieron en 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (br, 10H), 7,3 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,5 (dd, 2H), 4,37 (dd, 2H), 2,95 (d, 3H), 2,92 (d, 3H); MS (m/e): 590,3 (M + 1).

Ejemplo 1858. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

1858a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, 8-amino-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida se convirtieron en 8-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,98 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,1 (m, 3H), 6,32 (br, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,5 (d, 2H), 4,4 (d, 2H), 3,0 (d, 3H); MS (m/e): 572,3 (M + 1).

- 1858b) A 0 °C, se añadió lentamente yodotrimetilsilano (12,3 mg, 0,06 mmol) a una solución de 8-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico (25 mg, 0,04 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La solución de mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se desactivó con unas gotas de metanol, se agitó durante 10 minutos y se concentró. El residuo se trató con 1N de HCl (0,5 mL) y luego se hizo básico (pH 10) con carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con cloruro
- de metileno y cloroformo, y después se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía del sólido crudo mediante TLC preparativa utilizando cloruro de metileno y metanol (25:1) produjo 6,3 mg de 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida (33%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,6 (q, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,92 (s, 3H); MS (m/e): 438,3 (M + 1).
- Ejemplo 1859. 2-[2-(4-bencilo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida
- El producto secundario 2-[2-(4-bencilo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida se obtuvo del procedimiento 118b: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,4 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (br, 2H), 7,3 (m, 8H), 7,05 (m, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,9 (d, 3H); MS (m/e): 528,2 (M + 1).
- Ejemplo 1860. 2-[5-cloro-2-(4-metanosulfonil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 1860a) Una solución de 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico (0,21 g, 0,36 mmol) en sulfuro de metilo (3,5 mL) y ácido trifluoroacético (11 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La concentración y la cromatografía en gel de sílice con cloruro de metileno y metanol (20:1) produjo 0,11 g de 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (rendimiento del 68%): 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,84 (d, 3H); MS (m/e): 456,4 (M + 1).
- 1860b) Una solución de 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (99 mg, 0,22 mmol), piridina (33 µL, 0,44 mmol) y anhídrido metanosulfónico (38 mg, 0,22 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. La concentración y la cromatografía mediante TLC preparativa con cloruro de metileno y metanol (25:1) produjo 16,7 mg de 2-[5-cloro-2-(4-metanosulfonil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (14%): 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (s, 1H), 7,72 (br, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,7 (s, 3H); MS (m/e): 534,2 (M + 1).
- Ejemplo 1861. 2-[5-cloro-2-(2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- Una solución de 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (50 mg, 0,11 mmol), carbonato de potasio (31 mg, 0,22 mmol) y 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano (58 mg, 0,25 mmol) se calentó a 115 °C en butanol (3 mL) durante 24 horas. Tras la evaporación del disolvente, la cromatografía del sólido crudo sobre una placa TLC con cloruro de metileno y metanol (25:1) produjo 15,6 mg de 2-[5-cloro-2-[2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida en un rendimiento del 14%: 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,07 (d, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,46 (m, 2H); MS (m/e): 552,2 (M + 1).
- Ejemplo 1862. 2-[5-cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1861a, 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-éter metílico de bromoetil en DMF se convirtieron en 2-[5-cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,85 (m, 5H); MS (m/e): 514,2 (M + 1).
- Ejemplo 1863. 2-[5-cloro-2-(4-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 1863a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1856b, 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(4-etil-

2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,2 (br, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,4 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,63 (br, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,03 (d, 3H), 2,8 (q, 2H), 1,24 (t, 3H); MS (m/e): 484,4 (M + 1).

5 Ejemplo 1864. 2-[5-cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1862a, 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,1 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 6,42 (br, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,1 (d, 3H), 2,95 (m, 2H); MS (m/e): 496,4 (M + 1).

15 Ejemplo 1865. 3-[5-cloro-2-(4-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metiltiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

20 1865a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 8-amino-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 8-[5-cloro-4-(4-metil-2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1860a, se convirtió en 3-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); MS (m/e): 458,4 (M + 1).

25 1865b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1856b, 3-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtió en 3-[5-cloro-2-(4-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metiltiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,97 (br, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,28 (br, 1H), 3,9 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,02 (d, 3H), 2,86 (q, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,27 (t, 3H); MS (m/e): 486,4 (M + 1).

30 Ejemplo 1866. 3-[5-cloro-2-(2-oxo-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

35 1866a) Una solución de (2-amino-4-nitro-bencilamino)-éster tert-butil de ácido acético (0,28 g, 1,0 mmol) se calentó a 120 °C durante 16 horas en TFA (5 mL). La concentración y la cromatografía en gel de sílice con cloruro de metileno y metanol (20:1) produjo 0,3 g de [(2-amino-4-nitro-bencilo)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-ácido acético. Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1848d, [(2-amino-4-nitro-bencilo)-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]-ácido acético se convirtió en 8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,0 (m, 2H), 7,6 (dd, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,53 (s, 1H).

40 1866b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, 8-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona se convirtió en 8-amino-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,07 (m, 1H), 6,5 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,4 (m, 4H); MS (m/e): 274,2 (M + 1).

50 1866c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 8-amino-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (23,8 mg, 0,09 mmol) y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[5-cloro-2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,1 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,7 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); MS (m/e): 554,1 (M + 1).

55 Ejemplo 1867. 2-[5-cloro-2-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

60 1867a) Una mezcla de (2-amino-4-nitro-bencilamino)-éster tert-butil de ácido acético (0,33 g, 1,16 mmol), yodometano (0,22 mL, 3,5 mmol) y 2-tert-butylimino-2-diethyl-amino-1,3-dimetil-perhidro-1,2,3-diazafosforina en poliestireno (Fluka) (2,6 g, 5,8 mmol) en THF (15 mL) se calentó a 40 °C durante 6 horas. La filtración, la evaporación del disolvente filtrado y la cromatografía mediante TLC preparativa con cloruro de metileno y metanol (40:1) produjo 0,23 g de [(2-amino-4-nitro-bencilo)-metil-amino]-éster tert-butil de ácido acético en un rendimiento del 67%: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,43 (br, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); MS (m/e): 296,4 (M + 1).

1867b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1858d, [(2-amino-4-nitro-bencilo)-metil-amino]-éster tert-butil de ácido acético se convirtió en 4-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,6 (s, 3H); MS (m/e): 222,2 (M + 1).

5 127c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, 4-metil-8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona se convirtió en 8-amino-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,56 (s, 3H); MS (m/e): 192,1 (M + 1).

10 1867d) Una mezcla de 8-amino-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-N-metilbenzamida (22 mg, 0,08 mmol) y ácido canforsulfónico (17,4 mg, 0,08 mmol) se calentaron en IPA (3 mL) a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se calentó durante 2,5 horas más a 120 °C, después de añadir 10 gotas de 4 N HCl/dioxano. La concentración y la cromatografía mediante TLC preparativa con cloruro de metileno y metanol (100:8) seguido mediante HPLC semi-preparativa produjo 5 mg de 2-(5-cloro-2-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida (rendimiento del 16%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,7 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,6 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); MS (m/e): 452,2 (M + 1).

20 Ejemplo 1868. 3-[5-cloro-2-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico

25 Una mezcla de 8-amino-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-2-ona (25 mg, 0,13 mmol), 3-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (49,6 mg, 0,16 mmol) y ácido canforsulfónico (33 mg, 0,13 mmol) se calentó en IPA (3 mL) a 120 °C durante 16 horas. La concentración y la cromatografía mediante TLC preparativa con cloruro de metileno y metanol (100:8) produjo 2,1 mg de 3-[5-cloro-2-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida del ácido carboxílico (3,4%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,1 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,2 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,1 (s, 3H); MS (m/e): 472,2 (M + 1).

30 Ejemplo 1869. 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster etílico de ácido carboxílico

35 Una solución de 2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (68 mg, 0,15 mmol), piridina (38 µL, 0,5 mmol) y pirocarbonato de dietilo (22 µL, 0,15 mmol) en THF (5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. La concentración y la cromatografía mediante TLC preparativa con cloruro de metileno y metanol (12,5:1) produjo 33 mg de 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster etílico de ácido carboxílico (42%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,03 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (m/e): 528,4 (M + 1).

40 Ejemplo 1870. 2-[5-cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

45 1870a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1851a, 8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico se convirtió en 1-etil-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,0 (m, 4H), 1,0 (t, 3H); MS (m/e): 370,4 (M + 1).

50 1870b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1774c, 1-etil-8-nitro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico se convirtió en 8-amino-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (m, 6H), 6,95 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (q, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (m/e): 340,6 (M + 1).

55 1870c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 8-amino-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloropirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metilbenzamida se convirtieron en 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico (64%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,4 (s, 1H), 8,03 (br, 2H), 7,52 (br, 1H), 7,3 (br, 10H), 6,19 (br, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (br, 2H), 3,78 (br, 2H), 2,95 (d, 3H), 1,05 (t, 3H); MS (m/e): 618,5 (M + 1).

60 1870d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1860a, 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico se convirtió en 2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,77 (q, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,1 (t, 3H); MS (m/e): 484,6 (M + 1).

65

- 1870e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1856b, 2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtió en 2-[5-cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: 1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 8,1 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 3,75 (q, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,1 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,71 (q, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,07 (t, 3H); MS (m/e): 512,6 (M + 1).
- 5
- Ejemplo 1871. 3-[5-cloro-2-[1-etil-2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 10
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1862a, 3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico y 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano se convirtieron en 3-[5-cloro-2-[1-etil-2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 11,46 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,22 (br, 1H), 5,83 (br, 1H), 4,0 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,12 (d, 3H), 3,05 (t, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (m/e): 500,4 (M + 1).
- 15
- Ejemplo 1872. 3-[5-cloro-2-(1-etil-4-metanosulfonil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 20
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1860b, 3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtió en 3-[5-cloro-2-(1-etil-4-metanosulfonil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,83 (q, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (q, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,1 (t, 3H); MS (m/e): 550,2 (M + 1).
- 25
- Ejemplo 1873. 2-[5-cloro-2-[1-etil-4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 30
- Una mezcla de 2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (90 mg, 0,19 mmol), carbonato de potasio (77 mg, 0,56 mmol) y 2-bromoetanol (47 mg, 0,37 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 75 °C durante 16 horas. La concentración y la cromatografía mediante TLC preparativa con cloruro de metileno y metanol (100:9) produjo 45 mg de 2-[5-cloro-2-[1-etil-4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida (46%): 1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 8,1 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,72 (q, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,1 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 1,07 (t, 3H); MS (m/e) 528,4 (M + 1).
- 35
- Ejemplo 1874. 3-[5-cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 40
- 1874a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 8-amino-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 8-[5-cloro-4-(4-metil-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 9,58 (br, 1H), 8,9 (br, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,7 (br, 1H), 7,48 (br, 5H), 7,3 (br, 10H), 7,26 (br, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,02 (q, 1H), 5,28 (br, 2H), 4,58 (br, 2H), 4,1 (br, 2H), 3,82 (q, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,15 (t, 3H); MS (m/e): 620,6 (M + 1).
- 45
- 1874b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1860a, 8-[5-cloro-4-(4-metil-2-metilcarbamoil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico se convirtió en 3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico (92%): 1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,32 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,84 (br, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,12 (t, 3H); MS (m/e): 486,4 (M + 1).
- 50
- 1874c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1856b, 3-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtió en 3-[5-cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico: 1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 3,78 (q, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,76 (q, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,07 (t, 3H); MS (m/e): 514,5 (M + 1).
- 55
- 60
- Ejemplo 1875. 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster etílico de ácido carboxílico
- 65

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1869a, 2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtió en 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster etílico de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (br, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,35 (br, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (q, 2H), 3,07 (d, 3H), 1,38 (br, 3H), 1,17 (t, 3H); MS (m/e): 556,4 (M + 1).
- 10 Ejemplo 1876. 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster etílico de ácido carboxílico
- 15 1876a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1869a, la sal de HCl de 8-amino-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida se convirtieron en 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,9 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,4 (m, 10H), 5,24 (br, 2H), 4,52 (br, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,03 (br, 2H), 3,88 (br, 2H), 1,16 (t, 3H); MS (m/e): 642,6 (M + 1).
- 20 1876b) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1860a, 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster bencílico de ácido carboxílico se convirtió en 2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,78 (br, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,12 (t, 3H); MS (m/e): 508,5 (M + 1).
- 25 1876c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1869a, 2-[5-cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida se convirtió en 8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidina-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-éster etílico de ácido carboxílico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,6 (br, 1H), 4,5 (br, 2H), 4,27 (m, 4H), 3,98 (m, 2H), 3,88 (q, 2H), 3,07 (d, 3H), 1,38 (br, 3H), 1,17 (t, 3H); MS (m/e): 580,4 (M + 1).
- 30 Ejemplo 1877. 2-[2-(1-acetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- 35 1877a) Una solución de 2-fluoro-4-nitro-benzonitrilo (16,6 g, 0,1 mol), éster metílico de glicina (16 g, 0,125 mol, 1,25 eq.) y trietilamina (20 g, 0,2 mol) en DMSO (250 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas. Se añadió agua (2 L) y el precipitado sólido se recogió mediante filtración. Se lavó con éter y se secó para obtener (2-ciano-5-nitro-fenilamino)-éster metílico de ácido acético (23 g, 97,8 mmol, 98%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (dd, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,87 (s, 3H).
- 40 1877b) A 50 °C, (2-ciano-5-nitro-fenilamino)-éster metílico de ácido acético (0,5 g, 2,1 mmol) se calentó en cloruro de acetilo (100 mL) durante 3 horas en presencia de DMAP catalítica. La mezcla se vertió sobre hielo y luego se dispersó en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó una vez con 1 M de NaOH (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración y la purificación con gel de sílice (EtOAc/hexano 9:1) produjo [acetil-(2-ciano-5-nitro-fenil-amino)-éster metílico de ácido acético (0,5 g, 1,8 mmol, 86%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 3,9 (b, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).
- 45 1877c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, [acetil-(2-ciano-5-nitro-fenil)-amino]-éster metílico de ácido acético se convirtió en [acetil-(5-amino-2-ciano-fenil)-amino]-éster metílico de ácido acético: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,96 (s, 3 H).
- 50 1877d) Una mezcla de [acetil-(5-amino-2-ciano-fenil)-amino]-éster metílico de ácido acético (0,4 g, 1,6 mmol), metóxido de sodio (87 mg, 1,6 mmol) y níquel Raney (50 mg) se agitó durante 12 horas bajo una atmósfera de H₂ a 0,34 MPa (50 psi). El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró. La cromatografía mediante gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) produjo 1-acetil-8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-3-ona (120 mg, 0,55 mmol, 34%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,12 (d, 1H), 6,7 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 1,93 (s, 3 H); MS (m/e) 220 (M + 1).
- 55 1877e) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 1-acetil-8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-3-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[2-(1-acetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,8 (br, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,2 (d, 2H), 5,4 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 3,8 (br, 1H), 3,3 (br, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,77 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -117,5; MS (m/e) 498 (M + 1); mp 179 - 185 °C.
- 60 Ejemplo 1878. 3-[2-(1-acetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- 65

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 1-acetil-8-amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-3-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[2-(1-acetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1Hbenzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,8 (br, 1H), 3,3 (br, 1H), 2,77 (d, 3H), 1,83 (s, 3H); MS (m/e) 486 (M + 1).

10 Ejemplo 1879. 2-[2-(1-acetil-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida

15 1879a) Una mezcla de 2-fluoro-4-nitrobenzotrilo (13,2 g), N-etiletilendiamina (16 mL) y carbonato de potasio (10 g) en acetonitrilo (250 mL) se agitó vigorosamente durante 16 horas dando lugar a la formación de un sólido de color naranja. La mezcla se diluyó con agua y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó para producir 2-(2-metilamino-etilamino)-4-nitro-benzotrilo (10 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,8 (br, 1H), 3,4 (q, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

20 1879b) Una solución de 2-(2-metilamino-etilamino)-4-nitro-benzotrilo (1 g) en cloruro de metileno (100 mL) se enfrió a -78 °C y se trató con 1 M DIBAL-H en hexanos (8,5 mL). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se trató con HOAc (2 mL) seguido de 1 M de cianoborohidruro de sodio en THF (4 mL). Tras 1 hora, la mezcla se diluyó con agua y se separó la capa orgánica. Se volvió a extraer la fase acuosa con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (1 → 2% MeOH / cloruro de metileno) produjo 4-etil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina, que se calentó en anhídrido acético a 100 °C durante 2 horas para producir, después de la concentración y la cromatografía en gel de sílice, 1-(4-etil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-1-il)-etanona (90 mg).

25 1879c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1774c, 1-(4-etil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-1-il)-etanona se convirtió en 1-(8-amino-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-1-il)-etanona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,33 (t, 3H); MS (m/e): 234,4 (M + 1).

30 1879d) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, la sal HCl de 1-(8-amino-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-1-il)-etanona se convirtió en 2-[2-(1-acetil-4-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-8-ilamino)-5-cloro-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,24 (t, 3H); MS (m/e): 512,6 (M + 1).

35 Ejemplo 1880. 2-[5-cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

40 1880a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1794a, 6-nitro-cromano-4-ona se convirtió en 7-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,6 (m, 2H), 3,7 (m, 2H).

45 1880a) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1791b, 7-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona (3,1 g, 15 mmol) se convirtió en 7-amino-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,2 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,3 (m, 2H).

50 1880c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 7-amino-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepina-5-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepina-7-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida. Sal de TFA: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,24 (td, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,41 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,92 (s, 3H); MS (m/e) 439 (M + 1).

55 Ejemplo 1881. 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida

60 1881a) A una solución agitada de 4-metil-3-ácido nitrobenzoico (10,2 g, 56,3 mmol), DMAP (0,68 g, 5,56 mmol, 0,1 eq.) y t-butanol (8,1 mL, 84,69 mmol, 1,5eq.) en diclorometano (150 mL) a 0 °C, se añadió DIC (9,7 mL, 61,6 mmol, 1,1eq.). Tras 5 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se mezcló durante 5 horas más. El precipitado se filtró y se lavó con diclorometano y se concentraron las capas orgánicas combinadas. El producto 4-metil-3-ácido nitro-éster tert-butil de ácido benzoico se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos como eluyente: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

65

- 1881b) Una solución de 4-metil-3-nitro-éster tert-butil de ácido benzoico (8,66 g, 36,5 mmol) en DMSO anhidro (135 mL) se trató con paraformaldehído (1,32 g, 44,0 mmol, 1,2 eq.) seguido de t-BuOK (0,32 g, 2,7 mmol, 0,074 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se desactivó con NH₄Cl acuoso (250 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua, y más tarde se secaron (Na₂SO₄) y concentraron. La cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo (0 → 30%) en diclorometano produjo 4-(2-hidroxi-etil)-3-nitro-éster tert-butil de ácido benzoico (4,8 g, sólido de color blanco): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,96 (q, 2H), 3,20 (t, 2H), 1,60 (s, 9H), y 4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-3-nitro-éster tert-butil de ácido benzoico (3,7 g, sólido de color blanco) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,05 (t, 4H), 3,61 (q, 1H), 2,05 (t, 2H), 1,59 (s, 9H).
- 1881c) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741d, 4-(2-hidroxi-etil)-3-éster tert-butil de ácido nitrobenzoico se convirtió en 3-amino-4-(2-hidroxi-etil)-éster tert-butil de ácido benzoico: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,55 (s, 9H); MS (m/e) 238 (M+1).
- 1881 d) A una solución agitada de 3-amino-4-(2-hidroxi-etil)-éster tert-butil de ácido benzoico (2,1 g, 8,86 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) y diclorometano (50 mL) a 0 °C se le añadió difosgeno (0,65 mL, 5,38 mmol) al mismo tiempo. La reacción se volvió blanquecina y se hizo transparente tras 1 minuto. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 150 minutos. El disolvente se evaporó para producir 6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-éster tert-butil de ácido carboxílico: MS (m/e) 264 (M+1).
- 1881 e) Una mezcla de 6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-éster tert-butil de ácido carboxílico (1,1 g, 4,18 mmol), carbonato de potasio (2,5 g, 18,1 mmol, 4,3 eq.) y yodoetano (1,67 mL, 20,87 mmol, 5 eq.) se agitó en DMF (20 mL) durante 16 horas a 60 °C. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (0 → 20% acetato de etilo en hexanos) produjo 5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-éster tert-butil de ácido carboxílico como un sólido pálido en rendimiento cuantitativo: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,91 (q, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,23 (t, 3H).
- 1881f) Una solución de 5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-éster tert-butil de ácido carboxílico (0,91 g, 3,12 mmol) se agitó en TFA/DCM (1:1, 3 mL) durante 16 horas. La reacción se concentró para producir 5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ácido carboxílico (0,73 g).
- 1881 e) Una mezcla de 5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ácido carboxílico (0,73 g, 3,1 mmol) y trietilamina (0,5 mL, 3,6 mmol, 1,15 eq.) en 1:1 tolueno / DCM (20 mL) se trató con difenilfosforil azida (0,68 mL, 3,14 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a RT y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró in vacuo sin calor para eliminar el diclorometano y, posteriormente, se añadió tert-butanol (30 mL). La reacción se reflujo durante 3 horas y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (0 → 30% acetato de etilo en hexanos) produjo (5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-il)-éster tert-butil de ácido carbámico (0,73 g): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,88 (q, 2H), 2,90 (t, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,21 (t, 3H).
- 1881h) Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1773c, (5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-il)-éster tert-butil de ácido carbámico se convirtió en 3-amino-5-etil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona, que siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741 e, se acompañó de 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-N-metil-benzamida para producir 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida. Sal de HCl: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD/D₂O) δ 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,66 (q, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,03 (t, 3H); MS (m/e) 467 (M+1).
- Ejemplo 1882. 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 3-amino-5-etil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 2-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida se convirtieron en 2-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida. Sal de HCl: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,05 (t, 3H); MS (m/e) 485 (M+1).
- Ejemplo 1883. 3-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-ilamino]-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico
- Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 1741e, 3-amino-5-etil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-6-ona y 3-(2,5-dicloro-pirimidina-4-ilamino)-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico se convirtieron en 3-[5-cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepteno-3-ilamino)-pirimidina-4-

ES 2 555 803 T3

ilaminoj-tiofeno-2-metilamida de ácido carboxílico. Sal de TFA: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,80 (bq, 1H), 4,60 (t, 2H), 3,90 (q, 2H), 3,12 (d, 3H), 3,06 (t, 2H), 1,26 (t, 3H); MS (m/e) 473 (M+1).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

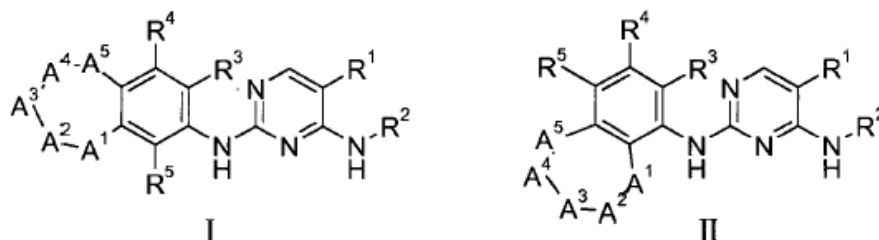
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I o II



o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en la que

R1 es cloro;

R2 es un grupo seleccionado entre alquilo C1-6, alquenoilo C2-6, alquinoilo C2-6, arilo C6-15, cicloalquilo C3-10, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, y heteroarilo de 5-15 miembros, en la que el grupo R2 se sustituye opcionalmente por uno o más miembros seleccionados independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR₂₀, =O, -C(=O)R₂₀, -C(=O)OR₂₀, -C(=O)NR₂₂R₂₃, -NR₂₀R₂₁, alquilo C1-6-(R₂₅)_x, arilo C6-15-(R₂₅)_x, heteroarilo de 5-15 miembros-(R₂₅)_x, cicloalquilo C3-10-(R₂₅)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R₂₅)_x, pseudohalógeno, -S(=O)_nR₂₀, -S(=O)₂NR₂₂R₂₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R₂₀, OC(=O)NR₂₂R₂₃, -NR₂₀C(=O)R₂₁, -NR₂₀C(=O)OR₂₁, -NR₂₀S(=O)₂R₂₁, NR₂₀C(=O)NR₂₂R₂₃, -NR₂₀S(=O)₂NR₂₂R₂₃, y -SCF₃; R₃, R₄, y R₅ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR₃₀, -C(=O)R₃₀, -C(=O)OR₃₀, -C(=O)NR₃₂R₃₃, -NR₃₀R₃₁, alquilo C1-6-(R₃₅)_x, arilo C6-15-(R₃₅)_x, heteroarilo de 5-15 miembros-(R₃₅)_x, cicloalquilo C3-10-(R₃₅)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R₃₅)_x, pseudohalógeno, -S(=O)_nR₃₀, -S(=O)₂NR₃₂R₃₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R₃₀, -OC(=O)NR₃₂R₃₃, NR₃₀C(=O)R₃₁, -NR₃₀C(=O)OR₃₁, -NR₃₀S(=O)₂R₃₁, -NR₃₀C(=O)NR₁₂R₃₃, -NR₃₀S(=O)₂NR₃₂R₃₃, y -SCF₃; A₁, A₂, A₃, A₄, y A₅ son independientemente cada uno -CZ₁Z₂-, -(CZ₁Z₂)₂-, -C(=O)-, -NZ₃-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, o -O-, con la condición a lo sumo de A₁, A₂, A₃, A₄, y A₅ es -(CZ₁Z₂)₂-, en el que:

(a) cuando cualquiera de Z₁, Z₂, y Z₃ se encuentra en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos,

(b) cualquiera de Z₁, Z₂, y Z₃ se puede seleccionar independientemente entre H, halógeno, -NO₂, -OR₄₀, -C(=O)R₄₀, -C(=O)OR₄₀, -C(=O)NR₄₂R₄₃, -NR₄₀R₄₁, alquilo C1-6-(R₄₅)_x, arilo C6-15-(R₄₅)_x, heteroarilo de 5-15 miembros-(R₄₅)_x, cicloalquilo C3-10-(R₄₅)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R₄₅)_x, alquenoilo C2-6-(R₄₅)_x, alquinoilo C2-6-(R₄₅)_x, pseudohalógeno, -S(=O)_nR₄₀, -S(=O)₂NR₄₂R₄₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R₄₀, -OC(=O)NR₄₂R₄₃, -NR₄₀C(=O)R₄₁, -NR₄₀C(=O)OR₄₁, -NR₄₀S(=O)₂R₄₁, -NR₄₀C(=O)NR₄₂R₄₃, -NR₄₀S(=O)₂NR₄₂R₄₃, y -SCF₃, y

(c) dos cualquiera de Z₁, Z₂, y Z₃ pueden formar entre sí un grupo de fórmula -A₆-A₇-A₈-A₉-A₁₀-, en el que A₆, A₇, A₈, A₉, y A₁₀ se seleccionan independientemente entre, -CZ₄Z₅-, -C(=O)-, NZ₆-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, o -O-, en el que:

(i) cuando cualquiera de dos de Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, y Z₆ se localizan en átomos adyacentes, pueden formar un enlace entre los átomos, y

(ii) cualquier Z₄, Z₅, y Z₆ puede seleccionarse independientemente entre H, halógeno, NO₂, -OR₅₀, -C(=O)R₅₀, -C(=O)OR₅₀, -C(=O)NR₅₂R₅₃, -NR₅₀R₅₁, alquilo C1-6-(R₅₅)_x, arilo C6-15-(R₅₅)_x, heteroarilo de 5-15 miembros-(R₅₅)_x, cicloalquilo C3-10-(R₅₅)_x, heterocicloalquilo de 3-15 miembros-(R₅₅)_x, pseudohalógeno, -S(=O)_nR₅₀, -S(=O)₂NR₅₂R₅₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R₅₀, -OC(=O)NR₅₂R₅₃, -NR₅₀C(=O)R₅₁, -NR₅₀C(=O)OR₅₁, -NR₅₀S(=O)₂R₅₁, NR₅₀C(=O)NR₅₂R₅₃, -NR₅₀S(=O)₂NR₅₂R₅₃, y -SCF₃;

R₂₅, R₃₅, R₄₅, y R₅₅ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre halógeno, -NO₂, -OR₆₀, =O, -C(=O)R₆₀, -C(=O)OR₆₀, -C(=O)NR₆₂R₆₃, -NR₆₀R₆₁, alquilo C1-6, alquilo C1-6-O alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, alquenoilo C2-6, alquinoilo C2-6, arilo C6-15, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C3-10, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, pseudohalógeno, -S(=O)_nR₆₀, -S(=O)₂NR₆₂R₆₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, NHOH, -OC(=O)R₆₀, -OC(=O)NR₆₂R₆₃, -OP(=O)(OH)₂, -NR₆₀C(=O)R₆₁, -NR₆₀C(=O)OR₆₁, NR₆₀S(=O)₂R₆₁, NR₆₀C(=O)NR₆₂R₆₃, -NR₆₀S(=O)₂NR₆₂R₆₃, y -SCF₃, en los que dichos grupos alquilo C1-6, haloalquilo C1-6, alquenoilo C2-6, alquinoilo C2-6, arilo C6-15, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C3-10, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-6, alquenoilo C2-6, alquinoilo C2-6, halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5-10 miembros-(R₇₉)_x, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -N(R₇₆)₂, -C(=O)OR₇₆, -C(=O)N(R₇₆)₂, =O, y -OR₇₆;

R₁₀, R₁₁, R₂₀, R₂₁, R₃₀, R₃₁, R₄₀, R₄₁, R₅₀, R₅₁, R₆₀, y R₆₁ en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-6, alquinoilo C2-6, haloalquilo C1-6, arilo C6-15, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C3-10, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C1-6, alquinoilo

C2-6, haloalquilo C1-6, arilo C6-15, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C3-10, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-6, alquenoil C2-6, alquinoil C2-6, halógeno, ciano, fenil, heteroarilo de 5-10 miembros-(R79)_x, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, -N(R76)₂, -C(=O)OR76, -C(=O)N(R76)₂, =O, y -OR76;

5 R12, R13, R22, R23, R32, R33, R42, R43, R52, R53, R62, y R63 en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-6, alquinoil C2-6, haloalquilo C1-6, arilo C6-15, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C3-10, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros, en los que dichos grupos alquilo C1-6, alquinoil C2-6, haloalquilo C1-6-, arilo C6-15, heteroarilo de 5-15 miembros, cicloalquilo C3-10, y heterocicloalquilo de 3-15 miembros se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-6, halógeno, cicloalquilo C3-10, heterocicloalquilo de 3-10 miembros-(R87)_x, -N(R86)₂, ciano, alquinoil C2-6, =O, y -OR86; o R12 y R13, R22 y R23, R32 y R33, R42 y R43, R52 y R53, o R62 y R63 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o un grupo heteroarilo de 5-15 miembros, en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 3-15 miembros o grupo heteroarilo de 5-15 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-6, halógeno, y -OH;

15 R76 y R86 en cada ocurrencia se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-6-(R78)_x, y -C(=O)- alquilo C1-6;

R78 en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre =O y fenilo;

R79 en cada ocurrencia es =O;

20 R87 en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre alquilo C1-6;

n en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, y 2; y

x en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6;

en el que "alquenoil" incluye grupos alquilo insaturados de cadena lineal y ramificada que tienen dos (2) o más átomos de carbono y al menos un doble enlace; "alquinoil" incluye grupos alquilo insaturados de cadena lineal y ramificada que tienen dos (2) o más átomos de carbono y al menos un triple enlace;

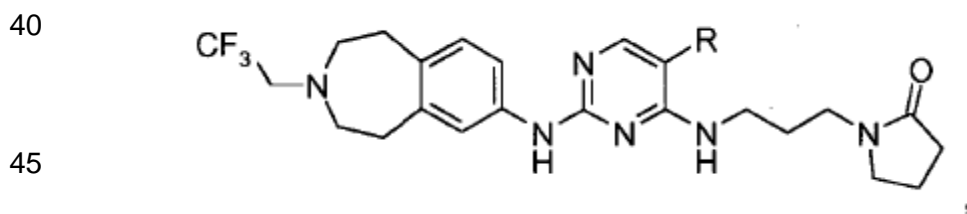
25 "cicloalquilo" incluye anillos carbocíclicos no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, bicíclicos puenteados y tricíclicos puenteados, que pueden estar saturados o insaturados;

"heterocicloalquilo" incluye anillos no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos de 3-15 miembros, que pueden estar saturados o insaturados, y que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre;

30 "arilo" o "grupo arilo" incluye fenilo y sistemas de anillos de hidrocarburos bicíclicos o tricíclicos de 7-15 miembros en los que al menos uno de los anillos es aromático; y "heteroarilo" incluye (a) anillos aromáticos monocíclicos de 5 y 6 miembros, que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y (b) anillos bicíclicos y tricíclicos de 7-15 miembros, que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que al menos uno de los anillos es aromático;

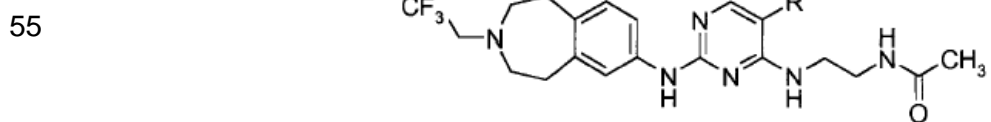
35 con la condición de que el compuesto no sea:

(a)



50 en el que R = Cl; o

(b)



en el que R = Cl.

65 2. Un compuesto seleccionado entre:

- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-
 5 bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-
 benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
 10 Éster metílico del ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-
 benzo[b]azepin-1-il}-acético;
 Ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il}-
 acético;
 15 2-(5-Cloro-2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-
 4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[(S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-
 benzamida;
 20 2-{5-Cloro-2-[(S)-(2,3,3a,4-tetrahidro-1H,6H-5-oxa-10b-aza-benzo[e]azulen-8-il)amino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-
 bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(7,7a,8,9,10,11-hexahidro-5H-6-oxa-11a-aza-dibenzo[a,c]ciclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-
 metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-
 25 benzamida;
 2-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-oxazolidin-2-ol;
 2-[5-Cloro-2-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-
 bencenosulfonamida;
 (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-
 30 biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxamida;
 Amida del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-
 ciclohexanocarboxílico;
 2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
 35 4-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-
 benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-
 bencenosulfonamida;
 40 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-
 ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-
 metanosulfonamida;
 2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida;
 45 2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-
 benzamida;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-2-metil-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-
 ilamino)-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-
 50 benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-
 benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-
 bencenosulfonamida;
 55 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-
 benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 60 2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(9-Amino-3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-
 benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(10-etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-
 65 benzamida;

- 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(10-etil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- Éster etílico del ácido 4-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico;
- 2-{5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(12-prop-2-inil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(12-ciclopropanocarbonil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 20 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-{2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-cloro-12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 25 Éster etílico del ácido 5-Cloro-4-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 3-Cloro-4-[5-cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-12-carboxílico;
- 30 N-(2-{5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-cloro-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 40 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 45 N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-cloro-12-isopropil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-cloro-12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-[5-cloro-12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[2-(12-sec-Butil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[2-(12-Aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida;
- 55 3-Cloro-2-[5-cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-3-metoxi-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- (+/-)-2-[5-Cloro-2-(12-etil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- (+/-)-2-[5-Cloro-2-(12-metanosulfonil-12-aza-triciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
5-Cloro-N⁴-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N²-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 N-(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 5-Cloro-N²-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 30 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 35 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-[6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[6-metoxi-1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 60 Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 65 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 7-[5-Cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;

- 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-3,3-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,3-dietil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(1,3-dietil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-prop-2-inil-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 20 2-[5-cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 25 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 2-{5-Cloro-2-[10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-bencenosulfonamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-azepan-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 40 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclo-hepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 45 2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona;
 Amida del ácido Cis-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- 50 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
 2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 55 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 5-Cloro-N*2*-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-12-oxa-10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-bromo-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[2-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Bromo-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-[5-Bromo-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- 5-Cloro-N*2*,N*4*-bis-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-piridina-2,4-diamina;
Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico;
- 5 3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-propionamida;
4-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-butiramida;
5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 2-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona;
5-Cloro-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 5-Cloro-N*2*-(7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
7-{5-Cloro-4-[2-(1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
5-Cloro-N*4*-[2-(1H-imidazol-2-il)-fenil]-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 5-Cloro-N*4*-[2-(1-etoximetil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
7-[5-Cloro-4-(2-piridin-2-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-piridin-2-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 N-{2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,3]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 35 N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
2-[5-Cloro-2-(3-etil-6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
(1R,2S)-1-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-indan-2-ol;
- 40 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
N-(2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-metanosulfonamida;
- 45 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 50 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 5-Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
2-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 65 N-(2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil)-acetamida;
N-(2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil)-acetamida;
2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-etil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-cianometil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 20 2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[10-(2-fluoro-etil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-cianometil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 30 2-{5-Cloro-2-[10-(2-metoxi-etil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 35 2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(10-prop-2-inil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida;
- 45 2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 2-{4-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-10-il}-2,2,2-trifluoro-etanona;
- 50 N-(2-{5-Cloro-2-[10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[(1R,8S)-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[(1S,8R)-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 N-((1R,2R)-2-[2-(10-Aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-metanosulfonil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[2-(10-Acetil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(10-Isopropil-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-{2-[3-Bromo-10-(2,2,2-trifluoro-acetil)-10-aza-triciclo[6.3.2.0*2,7*]trideca-2,4,6-trien-4-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 65 N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-metanosulfonamida;

- N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-etil)-metanosulfonamida;
- N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-etil}-metanosulfonamida;
- 5 N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-1-metil-etil)-metanosulfonamida;
- N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-metanosulfonamida;
- 10 N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-propil)-metanosulfonamida;
- N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1,1-dimetil-etil}-metanosulfonamida;
- N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-1,1-dimetil-etil)-metanosulfonamida;
- 15 N-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-2-metil-propil)-metanosulfonamida;
- N-{2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-metil-propil}-metanosulfonamida;
- 20 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-5,N-dimetil-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidina-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,N-dimetil-benzamida;
- 30 3,5-Dicloro-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-N-metil-benzamida;
- 35 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5,N-trimetil-benzamida;
- 40 trans-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanol;
- trans-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanol;
- 5-Cloro-N*2*-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-metanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 50 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-{2-[5-Cloro-2-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
- Dimetilamida del ácido 7-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepine-3-carboxílico;
- 55 2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 (S)-3-[7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- Amida del ácido (2-exo, 3-exo)-3-[5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 2-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 65

- (R)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-[((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-{5-Cloro-2-[3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-isopropil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida;
- 20 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropil-benzamida;
- 7-[4-(2-Acetil-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 25 Amida del ácido trans-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-piperidin-1-il-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 35 3-Cloro-2-[5-cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Bromo-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,N-dimetil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 45 N-(trans-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclopentil)-metanosulfonamida;
- Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- 50 Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- N-{trans-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil}-metanosulfonamida;
- Metilamida del ácido cis-2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- 55 2-[5-Bromo-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metilbenzamida;
7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 15 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-acetamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metilbenzamida;
7-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;
- 25 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona;
2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetilbenzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metilbenzamida;
2-[5-Cloro-2-(1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetilbenzamida;
2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
2-[5-Cloro-2-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
2-[5-Cloro-2-[1-(2-dietilamino-etil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
N-(2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 50 N-((1R,2R)-2-[3-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
N-(2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 55 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
N-(2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 65 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- N-{2-[5-Cloro-2-(7-cloro-1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
- 2-{5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c][1,4]diazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-acetamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 15 3-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea;
- 2-{5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida;
- 20 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- N*4*-(1R,2R)-2-Amino-ciclohexil)-5-cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 Ácido 2,2,2-Trifluoro-etanosulfónico ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida;
- Ácido etanosulfónico ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida;
- 30 Ácido ciclopropanosulfónico ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida;
- Ácido propano-2-sulfónico ((1R,2R)-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-amida;
- 2-{5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 35 Éster isopropílico del ácido 2-{5-Cloro-2-[12-(2-metoxi-etil)-12-aza-triciclo[7.2.1.0(2,7)]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-benzoico;
- Éster etílico del ácido (2-endo,3-endo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 Amida del ácido (2-endo,3-endo)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1] hept-5-eno-2-carboxílico;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 45 (S)-3-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- N-{2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
- 50 Éster metílico del ácido {8-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonilamino-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-acético;
- Éster del ácido acético 2-{8-[5-cloro-4-(2-metanosulfonilamino-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-etil;
- N-{2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
- 55 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Éster del ácido acético 2-{8-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-etil;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 65 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- Dimetilamida del ácido 8-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[4-(imidazole-1-carbonil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 2-{5-Cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[4-(imidazole-1-carbonil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(1-metil-4-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-benzamida;
- Dimetilamida del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-metoxi-1-metil-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 25 5-Cloro-N^{2*}-(7-metoxi-1-metil-2,3,4,3-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N^{4*}-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N^{2*}-(4-metanosulfonil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N^{4*}-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 5-Cloro-N^{2*}-(7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N^{4*}-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- (R)-3-{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7-metoxi-1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il}-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 35 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b]1,4]dioxepin-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-cloro-2-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(8-etil-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-{2-[3-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 50 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dioxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-5lambda*6*-tia-8aza-benzoilciclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 2-{5-Cloro-2-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- N-{2-[5-Cloro-2(5,5dioxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-5lambda*6*-tia-8-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-(2-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-azabenzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Éster del ácido acético 2-{2-[5-cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzociclohepten-8-il}-etil;
- 65 Éster del ácido acético 2-{2-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7-dihidro-9H-5-tia-8-aza-benzoilciclohepten-8-il}-etil;

- 2-[5-Cloro-2-[8-(hidroxil-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzoilciclohepten-2-ilamnio]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
 Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 Dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Isopropilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 10 Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Isopropilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Dimetilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
 Éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-benzoico;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
- 20 N⁴*-[2-exo-3-exo)-3-(1H-Benzoimidazol-2-il)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-5-cloro-N²*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 25 5-Cloro-N²*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazo-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 30 Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 2-[7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
- 40 7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-metoxi-N-metil-benzamida;
 5-Cloro-N⁴*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-N²*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
- 50 Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Metilamida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 2-[7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 55 7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 7-[5-Cloro-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-pirazol-1-il-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 60 Ácido 1-[4-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil]-piperidine-4-carboxílico;
 Ácido 1-[4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-pirazol-1-il-fenil]-piperidine-4-carboxílico;
- 65 2-[7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-((S)-7-Acetilamino-1-metoxi-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- {7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-[1,4]dioxan-2-il-metanona;
- 2-{5-Cloro-2-[3-((1,4)dioxano-2-carbonil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-((1,4)dioxano-2-carbonil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 2-[5-Cloro-2-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-((1,4)dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-((1,4)dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 15 2-{5-Cloro-2-[3-((1,4)dioxano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 20 5-Cloro-N*2*-(3-[1,4]dioxan-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 5-Cloro-N*4*-(2-etil-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 Amida del ácido (1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexanocarboxílico;
- Amida del ácido 1S,2R,3S,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazo1-2-il)-fenil]-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenil]-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-fenil)-N*2*-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 40 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 45 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-isopropil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 3-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 65

- 7- {5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-isopropil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-metil-N*4*-[2-
- 10 (propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 5-Cloro-N*2*-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-metil-N*4*-[2-
- 15 (propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 Amida del ácido 1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido 1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 25 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 30 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 5-Cloro-N*2*-[1-metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico
- 40 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 45 1-(2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 Amida del ácido 1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 N-[(1R,2R)-2-(5-Cloro-2-{1-metoxi-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino}-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida;
- 60 1-(2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol;
- 65 2-{2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino}-etanol;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- 5-Cloro-N*2*-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2,4-diamina;
2-metoxi-etiléster del ácido 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico
- 5 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
5-Cloro-N*2*-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 15 5-Cloro-N*4*(5-cloro-2-metoxi-fenil-N*2*-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-pirimidina)-2,4-diamina;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 5-Cloro-N*2*,N*4*-bis(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-pirimidin-2,4-diamina;
8-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1,4-dietil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
2-{{7-[5-Cloro-4-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il-N,N-dimetil-acetamida;
- 25 2-{{7-[5-Cloro-4-(1,4-dietil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N(4)-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin--4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 30 2-{{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
8-{{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 35 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
{2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo;
- 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N(4)-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 40 5-Cloro-N(2)-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)-N(4)-[8-(2-metoxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
2-{{5-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-fluoro-benzil}-etil-amino)-etanol;
- 45 2-{{7-[5-Cloro-4-(3-{{etil-(2-hidroxi-etil)-amino}-metil}-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- N,N-{{(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-metanosulfonamida;
- 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,4-dietil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 50 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico á;
- 2-{{5-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2-fluoro-benzil}-etilamino)-etanol;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Choro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 60 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-{{(1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3[[5--Cloro-2-(4-cianometil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo(2.2.1)hept-5-eno-2-carboxílico;
- 65

- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico
- 5 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-ciclopropilmetil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(5-Cloro-4-{3-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-4-metoxi-fenilamino}-pirimidin-2-ilamino)-4-etil-7-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 10 6-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-4-metanosulfonil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(4-metanosulfonil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo(d)azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- (2-exo,3-exo)-3-(5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- 20 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 25 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-etil-benzamida;
- 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-{2-[3-(2,2-Difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-ciclopropilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- 45 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-isopropil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- 50 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N-metil-acetamida;
- 60 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N*4*-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 65 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-etil-benzamida;

- 2-5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 2-(7-{5-Cloro-4-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 10 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[4-(5-etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(3-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 15 2-(7-{5-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N-metil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[3-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N-metil-acetamida;
- 20 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acetamida;
- Éster isopropílico del ácido {7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-acético;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 25 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(3-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 30 5-Fluoro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 35 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acetamida;
- 2-(7-{5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N-metil-acetamida;
- 40 2-(7-{5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acetamida;
- Éster isopropílico del ácido {7-[5-Fluoro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-acético;
- 45 2-{7-[5-Cloro-4-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Carbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 50 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-[7-(5-Cloro-4-{2-metoxi-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 60 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonilamino-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 65 2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;

- 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-{5-Cloro-2-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilamino-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 10 5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
5-Cloro-N*2*-[3-(2,2-difluoro-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 2-{7-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-metil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 20 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
2-{7-[5-Cloro-4-(4-cloro-2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 25 2-{7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 27 2-[7-(5-Cloro-4-{2-metoxi-4-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
2-(7-{5-Cloro-4-[2-(morfoline-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 30 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(4-metil-piperazine-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
5-Cloro-2-(5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 35 5-Cloro-2-(5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-2-(5-cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 40 5-Cloro-2-(5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-2-(5-cloro-2-[8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 45 2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-4-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 50 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 55 2-{1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-acetamida;
2-(1-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-acetamida;
- 60 2-(1-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-acetamida;
2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-5-morfolin-4-il-bencenosulfonamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-5-dimetilamino-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-5-morfolin-4-il-bencenosulfonamida;
5-Cloro-N(2)-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N(4)-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanol;

- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-metil-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
5-Cloro-N⁴*(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N²*(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
Amida del ácido 3-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 10 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-benzamida;
- 15 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((R)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
5-Cloro-N²*(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
N-((1R,2R)-2-(5-Cloro-2-[7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 25 (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-[7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-N⁴*(2-metoxi-fenil)-N²*-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
(2-[5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-acetónitrilo;
5-Cloro-N⁴*(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N²*(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 40 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 45 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-[5-Cloro-2-[7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 50 5-Cloro-N²*(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N⁴*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
5-Cloro-N²*(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N⁴*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 55 3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-azepan-2-ona;
Éster 2-metoxi-etil del ácido (1S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
Éster 2-metoxi-etil del ácido (1S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 60 1-{2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonil}-pirrolidin-3-ol;
2-[5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 65 1-(2-[5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il)-piperidin-3-ol;

- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5 2-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 10 1-[2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-il]-piperidin-3-ol;
- 5-Cloro-N*2*[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-5-Cloro-2-[1-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 2-[2-[1-(2-Metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[2-[3-(2-Metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-5-trifluorometilpirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetilbenzamida;
- N-Metil-2-[2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
- 25 N(2)-(3-Etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-5-trifluorometilpirimidina-2,4-diamina;
- 3-Fluoro-2-[2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- {3-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo;
- 30 {2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo;
- 4-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-N-propil-benzamida;
- {2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi}-acetónitrilo;
- 35 (2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi)-acetónitrilo;
- 2-(7-Metoxi-8-[4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-[3-(2-Metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(7-Morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 7-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 2-[7-[5-Cloro-4-(7-metoxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 7-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- 50 7-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-N(2)-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 Éster isopropílico del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzoico;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 65 7-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;

- 2-(7-{5-Cloro-4-[7-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
5-Cloro-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N(2)-(1-metoxi-6-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 7-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona;
Amida del ácido -{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-1H-pirazol-3-carboxílico;
5-Cloro-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-N(4)-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 15 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
5-Cloro-N(2)-[1-metoxi-6-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-(2-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol;
(R)-1-(2-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 25 (S)-1-(2-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
2-(2-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-ilamino)-etanol;
- 30 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[6-(2-hidroxi-etilamino)-1-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
7-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 35 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 40 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
7-[5-Cloro-4-(2-pyrazin-2-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 45 7-[5-Cloro-4-(2-pirimidin-2-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirimidin-2-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 50 7-[5-Cloro-4-(2-tiazol-2-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-tiazol-2-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 55 7-(5-Cloro-4-[2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
5-Cloro-N*4*-[2-[1-(2-metoxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-fenil]-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-oxazol-5-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 65 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
7-[5-Cloro-4-(2-oxazol-5-il-fenilamino)-pyriinidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
6-{2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-1H-pirimidina-2,4-diona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 65 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;

- 7-{5-Cloro-4-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 7-[5-Cloro-4-(3-piridin-3-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 10 7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
7-[5-Cloro-4-(2-oxazol-5-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
2-(7-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamina}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 15 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
7-{5-Cloro-4-[2-(4-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 20 7-{5-Cloro-4-[2-(4-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 25 7-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
7-[5-Cloro-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(1-metil-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(6-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 30 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 35 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 40 7-[5-Cloro-4-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 45 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 50 2-{5-Cloro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
- 5-Cloro-N*4*-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenil]-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-4-[2-(3-metil-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-propil-benzamida;
- 55 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-propil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-propil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-propil-benzamida;
- 60 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-propil-benzamida;
- N-Butil-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
- N-Butil-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
- 65 N-Butil-2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;
- N-Butil-2-[5-cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzamida;

- N-Butil-2-{5-cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
- 10 5-Cloro-N*2*-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ol;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-cianometil-3-metil-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-(2-ciano-etil)-3-fluoro-benzamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 30 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 35 2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-N*2*-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 40 5-Cloro-N*2*-(3-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 50 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-3-metoxi-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina]-pirimidin-4-ilamino}-N-cianometil-3-metoxi-benzamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida;

- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-metoxi-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 5-Cloro-N^{2*}-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{4*}-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 10 1-(2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-N^{2*}-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{4*}-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 5-Cloro-N^{2*}-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{4*}-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(2-metoxi-etilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol;
- 20 1-(2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 25 2-(2-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etanol;
- 2-{2-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino}-etanol;
- 2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 30 Éster 2-metoxi-etil del ácido 2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzoico;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 35 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[7-(2-hidroxi-etilamino)-3-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 1-(2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 45 5-Cloro-N^{2*}-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il]-N^{4*}-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 50 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-metoxi-7-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 55 Éster isopropílico del ácido 2-{5-Cloro-2-[3-(3-dimetilamino-propil)-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]pirimidin-4-ilamino}-benzoico;
- 2-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;

- Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-{7-[5-Cloro-4-(5-cloro-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
1-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-2-dimetilamino-etanona;
- 10 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 20 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 5-Cloro-N*2*-[3-(etil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 30 1-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-2-dimetilamino-etanona;
5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metoxi-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N-metil-acetamida;
- 35 3-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida;
3-[5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida;
- 40 3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida;
3-[5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida;
- 45 3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-metoxi-benzamida;
2-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 50 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
2-{7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-acetamida;
2-{7-[5-Cloro-4-(2-etoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 55 2-{7-[5-Cloro-4-(3-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-benzamida;
- 60 2-{7-[5-Cloro-4-(2-cianometoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-metanosulfonil-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
2-{7-[5-Cloro-4-(5-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 65 2-{7-[5-Cloro-4-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
2-(7-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;

- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 4-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida;
- 5 2-{7-[5-Cloro-4-(5-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-acetamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1-pirrolidin-1-il-etanona;
 4-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida;
- 10 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona;
- 15 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 4-{5-Cloro-2-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-benzamida;
 2-(7-{5-Cloro-4-[4-metoxi-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
 2-{7-[5-Cloro-4-(4-ciano-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 25 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 30 2-{7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
 5-Cloro-N*4*-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 2-(7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 40 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 5-Cloro-N*4*-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 45 5-Cloro-N*4*-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N*2*-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
 5-Cloro-N*4*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 50 5-Cloro-N*4*-[2-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N*2*-[8-metoxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
 4-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metoxi-N-metil-benzamida;
- 55 4-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-N-metil-benzamida;
 5-Cloro-N*2*-[3-(2-metanosulfonil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino}-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
 4-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metoxi-N-metil-benzamida;
 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(3-morfolin-4-il-propil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(2-metoxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenilamino}-pirimidin-2-ilamino)-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;

- 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5 2-(7-{5-Cloro-4-[4-dimetilamino-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 10 2-(7-{5-Cloro-4-[4-(2-metoxi-etoxi)-2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 5-Cloro-N*2*-(8-metoxi-3-oxazol-2-ilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-N*4*-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 7-{5-Cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 20 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- Metilamida del ácido 1- {5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclopropanocarboxílico;
- 25 Cianometil-amida del ácido 1- {5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclopropanocarboxílico;
- Metilamida del ácido 1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopropanocarboxílico;
- 30 Cianometil-amida del ácido 1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopropanocarboxílico;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-{2-[3-(2-Azetidin-1-il-2-oxo-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 35 Éster isopropílico del ácido 1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- Metilamida del ácido 1-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentanocarboxílico;
- 40 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(7-{5-Cloro-4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 45 2-{2-[3-(2-Amino-2-metil-propionil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(6-metoxi-2-metilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metilamino-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(1-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-{3-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo;
- 2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- {4-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-acetoneitrilo;
- 60 {4-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetoneitrilo;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-hidroxi-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 65 {3-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-acetoneitrilo;
- {2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetoneitrilo;

- {2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-acetoniitrilo;
- 3-{2-[5-Cloro-2-(1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo;
- 5 3-{2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-propionitrilo;
- 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-4-nitrobenzamida;
- 10 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 3-{2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-benzodiazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-propionitrilo;
- 15 3-{2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-propionitrilo;
- 4-Amino-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida;
- (2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-acetoniitrilo;
- 20 2-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-acetamida;
- Ácido(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-acético;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3, 4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 25 4-Acetilamino-2-[5-cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- (2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-fenoxi)-acetoniitrilo;
- 30 {2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-fenoxi)-acetoniitrilo;
- (2-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-fenoxi)-acetoniitrilo;
- 8-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 35 5-Cloro-N(4)-(2-metanosulfonil-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-(2-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 40 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5-Cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 7-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 45 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-benzamida;
- 50 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 55 5-Cloro-N(4)-(2-fluoro-6-metanosulfonil-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 3-((2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino)-propionitrilo;
- 3-((2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino)-propionitrilo;
- 60 3-((2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino)-propionitrilo;
- 3-((2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino)-propionitrilo;
- 65 3-((2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenil)-metil-amino)-propionitrilo;

- 2-[5-Cloro-2-(4-oxo-4,5-dihidro-6-oxa-10b-aza-benz[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(6-oxa-10b-aza-benz[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5 2-[5-Cloro-2-(6,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benz[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(3-Amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 10 8-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5-Cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 5-Cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4, 5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-difluoro-N-metil-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 25 2-[2-(3-Amino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 8-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5-Cloro-N(4)-[2-fluoro-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 30 8-{4-[2-(3-Benziloxi-propoxi)-6-fluoro-fenilamino]-5-cloro-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- N(4)-[2-(3-Benziloxi-propoxi)-6-fluoro-fenil]-5-cloro-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 35 8-[5-Cloro-4-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona;
- 5-Cloro-N(4)-(2,4-difluoro-6-morfolin-4-il-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 2-[2-(3-Acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(3-Acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[2-(3-Acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 45 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 50 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilamino)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Pirrolidina-1-carboxílico ácido {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il}-amida;
- Pirrolidina-1-carboxílico ácido {8-[5-cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il}-amida;
- 55 2-{5-Cloro-2-[(S)-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[(R)-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 60 Éster metílico del ácido {8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il}-carbámico;
- 2-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-{5-Cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- 2- {5-Cloro-2-[4-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 5 2-[2-(1-Acetil-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[b][1,5]diazocin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 2-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidin-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
 {5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-fenoxi]-pirimidin-2-il}-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-amina;
- 10 7-{5-Cloro-4-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(8-metoxi-1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-{7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-N,N-dimetil-acetamida;
- 30 5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 35 Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 45 7-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 7-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 50 7-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-etil-6-metoxi-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 55 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[2-(3-Amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 60 N-(7-[5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
 N-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 65 N-{7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
 2-[2-(3-Amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 3-Amino-7-[5-cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- N-((1R,2R)-2-[2-(3-Amino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;

- N-{7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5 3-Amino-7-[5-cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((R)-1-etil-6-metoxi-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-1-etil-6-metoxi-3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 10 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((R)-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-((S)-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 15 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 7-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-dimetilamino-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[(R)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 20 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[(S)-1-etil-6-metoxi-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- N-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il}-2-metoxi-acetamida;
- 25 Amida del ácido (1S,2S,4R)-3-[5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[(R)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 N-{7-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il}-2-dimetilamino-acetamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[(R)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 35 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[(S)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Ácido ciclopropanocarboxílico {7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il}-amida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-dimetilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-metilcarbamoilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65 2-[7-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il]-N-metil-acetamida;

- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
5-Cloro-N(4)-(2-cloro-fenil)-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
5-Cloro-N(4)-ciclohexil-N(2)-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
trans-N-(4-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-
5 ciclohexil)-metanosulfonamida;
rel-N-((1R,3R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-
ciclohexil)-metanosulfonamida;
rel-N-((1S,3R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-
ciclohexil)-metanosulfonamida;
10 cis-N-(4-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-
metanosulfonamida;
rel-N-((1R,3R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-
ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-
15 ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
cis-N-(4-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-
N-cianometil-metanosulfonamida;
trans-N-(4-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-
ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
20 rel-N-((1S,3R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-
ciclohexil)-N-cianometil-metanosulfonamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-prop-2-inil-
benzamida;
25 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-prop-2-inil-
benzamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-N-prop-2-
inil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-N-prop-2-inil-
benzamida;
30 5-Cloro-N(2)-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N(4)-(2-metoxi-4-
morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-
pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-
35 ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
5-Cloro-N(2)-[3-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N(4)-[2-(propano-2-
sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
Éster etílico del ácido 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-
ilamino}-benzoico;
40 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-isobutil-
benzamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-(2-dimetilamino-
etil)-benzamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-
45 benzamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-(3-metoxi-
propil)-benzamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-(4-dimetilamino-
butil)-benzamida;
50 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-(3-dimetilamino-
propil)-benzamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-[2-(4-metil-
piperazin-1-il)-etil]-benzamida;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-
55 inil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-
benzamida;
2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-
prop-2-inil-benzamida;
60 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-
inil-benzamida;
2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-
inil-benzamida;
Éster metílico del ácido 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-
65 ilamino}-benzoico;

- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 2-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 5 Éster etílico del ácido 2-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-dimetilamino-N-metil-benzamida;
- 5-Bromo-2-[5-cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino] -3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5-Bromo-2-[5-cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;
- Éster etílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 20 Éster etílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4'-ciano-5-fluoro-bifenil-3-carboxílico;
- 25 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pyrazol-4-il)-benzamida;
- 30 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 35 Éster 3-dimetilamino-propil del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster 3-dimetilamino-propil del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 40 Éster 3-dimetilamino-propil del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster 3-dimetilamino-propil del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-prop-2-inilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 45 Éster metílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster isopropílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster isopropílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 50 Éster metílico del ácido 3-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-metilcarbamoil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster isopropílico del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 55 Éster 2-metoxi-etil del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster 2-metoxi-etil del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster 1-metil-piperidin-3-il del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 60 Éster 1-metil-piperidin-3-il del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- Éster 1-metil-piperidin-3-il del ácido 3-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carboxílico;
- 65 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 8-{5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 2-[5-Cloro-2-(4-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 8-{5-Cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Éster 2-metoxi-etil del ácido {8-[4-((1R,2S,3R,4S)-3-Carbamoil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-acético;
- Éster 2-metoxi-etil del ácido {8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-acético;
- 15 Éster 2-metoxi-etil del ácido {8-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-acético;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-{8-[5-Cloro-4-((1R,2R)-2-metanosulfonilamino-ciclohexilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-7-metoxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 20 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[7-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 8-{5-Cloro-4-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5-Cloro-N^{2*}-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-enzo[d]azepin-7-il]-N^{4*}-[2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 25 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Bromo-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 30 2-{5-Bromo-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Bromo-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-benzamida;
- 40 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- 45 Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- 50 Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- [2-(5-Cloro-2-[7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi]-acetonitrilo;
- Metilamida del ácido 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- 55 Metilamida del ácido 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- Metilamida del ácido 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- 60 Metilamida del ácido 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- 3-Cloro-2-(5-cloro-2-[7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(1-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 65 2-[2-(1-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;

- 2-[5-Cloro-2-(3-morfolin-4-il-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 5 8-{5-Cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-{5-Cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 10 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 15 2-{5-Cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 20 N-((cis)-2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclopentil)-metanosulfonamida;
- (1S,2S)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexanocarboxílico ácido amida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Bromo-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-4-(2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 35 {3-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo;
- 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Bromo-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 40 2-[2-(3-Metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-Metoxi-2-[4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 45 {2-[5-Cloro-2-(3-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetónitrilo;
- 2-Metoxi-3-[4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 50 {2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi}-acetónitrilo;
- (2-5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-fenoxi)-acetónitrilo;
- 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 55 5-Cloro-N²*-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 60 2-{7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il}-1-morfolin-4-il-etanona;
- (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- 65 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;

- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
(1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- 10 N-((1R,2R)-2-{5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
5-Cloro-N*2*-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
2-(7-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanol;
- 15 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-morfolin-4-il-etanona;
5-Cloro-N*4*-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-N*2*-[8-metoxi-3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
2-(5-Cloro-2-[8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 20 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-(5-Cloro-2-{8-metoxi-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
2-{7-[5-Cloro-4-(4-dimetilamino-2-metoxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 25 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
Éster del ácido amino-acético 2-{7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil;
- 30 2-(7-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanol;
Éster del ácido (S)-2-Amino-3-metil-butírico 2-{7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil;
- 35 Éster del ácido fosfórico mono-(2-{7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil);
Éster del ácido propiónico 2-{7-[5-cloro-4-(2-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etil;
- 40 2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 Éster 2-metoxi-etil del ácido 2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzoico;
Éster 2-metoxi-etil del ácido 2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-benzoico;
- 50 1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 55 1-(7-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-propan-2-ol;
(R)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 60 (S)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
(S)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
- 65 (R)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-((S)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[3-((R)-2-hidroxi-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- (R)-1-(2-{5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;

- (S)-1-(2-(5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-bencenosulfonil)-pirrolidin-3-ol;
 2-(5-Cloro-2-[3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 5 (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 10 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,5,5-trimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-benzamida;
- 20 {2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetoni-trilo;
 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida;
 {2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetoni-trilo;
- 25 2-(5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [b] azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 (2-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-acetoni-trilo;
- 30 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-(5-Cloro-2-[(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida;
- 35 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- 45 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-isopropil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(1-isobutil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 50 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-isobutil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-isobutil-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 55 2-[2-(1-Acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 60 1-{8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il}-etanona;
 2-(5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 65 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
 5-Cloro-N*2*[1-(2-metoxi-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il]-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;

- 2-[2-(1-Acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 5 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 10 (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico ácido amida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[2-(1-Acetil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida;
- 15 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 5-Cloro-N*2*-[5,5-dimetil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 20 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-metil-benzamida;
- 2-(5-Cloro-2-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 30 2-{2-[1-(2-Amino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-(5-Cloro-2-{1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetil]-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 35 2-{2-[1-(2-Amino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-5-cloro-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(pirrolidina-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 8-{5-Cloro-4-[2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-{5-Cloro-2-[5,5-dimetil-1-(pirrolidina-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico ácido prop-2-inilamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
- 8-{5-Cloro-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 55 5-Cloro-N*2*-(1-isopropil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-{5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 65 Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- 5-Cloro-N*2*-(1-etil-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[2-(3-Acetilamino-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-cianometil-3-fluoro-Benzamida;
- 5 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-cianometil-3-fluoro-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 10 2-{5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- Amida del ácido (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[5-Cloro-2-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 5-Cloro-N*2*-[1-(2-dimetilamino-etil)-5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 2-{5-Cloro-2-[1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(3-Acetilamino-1-etil-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 20 2-{5-Cloro-2-[1-etil-3-(2-metoxi-acetilamino)-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- N-((1R,2R)-2-[2-(4-Benzil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido 3-[2-(4-Benzil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 25 2-[2-(4-Benzil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- N-(((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-{8-[5-Cloro-4-(2-dimetilsulfamiloil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-dimetilcarbamoilmetil-7-metoxi-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)-N,N-dimetil-acetamida;
- 30 N7. N-((1R,2R)-2-[2-(4-Acetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metano-sulfonamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 8-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 40 8-[5-Cloro-4-(4-metoxi-2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-4-etil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-(4-etil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo-[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 45 N-(1R,2R)-(2-{5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[7-metoxi-4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 N-(1R,2R)-{2-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- Amida del ácido (1S, 2S, 3R, 4R)-3-[5-Cloro-2-(4-ciclopropilmetil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 8-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-4-ciclopropilmetil-7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona;
- 55 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 7-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- Amida del ácido (1S,2S,3R,4R)-3-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(S)-3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 60 N-(((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-etil-metanosulfonamida;
- 65 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;

- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[8-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-etil-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-8-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
- 5 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,5,5-trimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
- 10 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-N-metil-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-N-metil-benzamida;
- 5-Cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 15 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
- N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 5-Cloro-N²*-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-il)-N⁴*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 3-(2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-fenoxi)-propionitrilo;
- 3-[2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-morfolin-4-il-fenoxi)-propionitrilo;
- 25 2-[5-Cloro-2-(9-etil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 30 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 5-Cloro-N²*-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-il)-N⁴*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 35 5-Cloro-N⁴*-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(9-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 40 Amida del ácido (1R,2S,3R,4S,5S,6R)-3-[5-Cloro-2-(1-etil-6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5,6-dihidroxi-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico;
- 2-[4-(2-Alliloxi-6-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 45 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 55 2-[5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 2-[4-(2-Alliloxi-4-dimetilamino-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- N⁴*-(2-Alliloxi-4-dimetilamino-6-fluoro-fenil)-5-cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 2-[5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida;

- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-ciclopropilmetil-3-fluoro-benzamida;
- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 5 2-{5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-{5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-tiofeno-2-carboxílico;
- 10 2-{5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-4-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-6-fluoro-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-{5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 15 2-{5-Cloro-2-[9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 20 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 25 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(9-Acetil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[9-(2-metoxi-acetil)-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 30 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-fenoxi)-acético;
- 2-{5-Cloro-2-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5-difluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 5-Cloro-N²*-[3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-il]-N⁴*-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 8-{5-Cloro-4-[2-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 40 2-{5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(9-isopropil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-isopropil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-prop-2-inil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(9-etil-7-hidroxi-7-hidroximetil-6,7,8,9-tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 55 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 2-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- {2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi)-acetónitrilo;
- 65

- 2-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazo1-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
- 5 3-Bromo-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-3-trifluorometil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6,N-dimetil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-6-fluoro-N-metil-benzamida;
- 3,4-Dicloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 20 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico ácido prop-2-inilamida;
- 25 Metilamida del ácido 5-terc-Butil-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-5-fenil-tiofeno-2-carboxílico;
- (R)-2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butiramida;
- 30 (S)-2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butiramida;
- 2-[[5-Fluoro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino]-N-metil-benzamida;
- 35 2-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 40 2-[5-Cloro-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxo1-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-(1H-indazol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- Metilamida del ácido 5-Cloro-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 45 Metilamida del ácido 5-Bromo-3-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4,5-dimetil-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-3-trifluorometoxi-benzamida;
- 50 Metilamida del ácido 2,5-Dicloro-4-[5-cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metil-isoxazole-3-carboxílico;
- 55 Metilamida del ácido 5-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 60 2-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-iniloxi-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[4-(2-Alililoxi-6-fluoro-fenilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[4-[2-(2-Amino-etoxi)-6-fluoro-fenilamino]-5-cloro-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 65

- N-(2-[2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)]-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-fenoxi)-etil)-acetamida;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(5-etilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 5 2-[5-Cloro-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 10 2-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 15 2-[5-Cloro-4-[2-fluoro-6-(5-metil-oxazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 2-[5-Cloro-4-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-tiofen-3-ilamino]-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- 20 2-[5-Cloro-4-(2-metilaminometil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-5-metil-8,9-dihidro-5H-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona;
- N-(2-[2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)]-pirimidin-4-ilamino]-benzil)-N-metilacetamida;
- N-(2-[5-Cloro-2-(5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-2-ilamino)]-pirimidin-4-ilamino)-benzil)-acetamida;
- 25 2-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 35 2-[5-Fluoro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona;
- 40 8-[5-Cloro-4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona;
- 8-[5-Cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 45 2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido,5-Dicloro-4-[5-cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-3-carboxílico;
- 50 8-[5-Cloro-4-(2-metilaminometil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- {2-[5-Cloro-2-(2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetoniitrilo;
- 2-[5-Cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 55 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 8-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 60 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,5,N-trimetil-benzamida;
- 65 8-[5-Cloro-4-(2-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;

- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-piridina-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 5-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 5 (R)-2-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butiramida;
- (S)-2-[5-Cloro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-butiramida;
- 10 2-[[5-Fluoro-2-(3-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-il]metil-amino} -N-metil-benzamida;
- 8-{5-Cloro-4-[2-(1H-pirazol-3-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
- 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 15 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 20 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3,N-dimetil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 25 Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 30 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1,1-dimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 35 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 40 5-Cloro-N²*(5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-il)-N⁴*-[2-fluoro-6-(propano-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5,6-dihidro-4H-3,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 45 3-Cloro-2-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 4-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-metil-tiofeno-3-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(5,6-dihidro-4H-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-5-fluoro-N-metil-benzamida;
- 50 2-[2-(4-Acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[2-(4-Acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-[2-(4-Acetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 55 2-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 60 2-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-cloro-N-metil-benzamida;
- 2-[2-(4-Acetil-1-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;

- Éster bencílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 5 2-[2-(4-Benzil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(4-metanosulfonil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 10 2-{5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(4-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-{5-Cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-N-metil-benzamida;
- 15 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(4-etil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Metilamida del ácido 3-{5-Cloro-2-[2-oxo-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-4-metiltiofeno-2-carboxílico;
- 20 2-[5-Cloro-2-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(4-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- 25 2-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-{5-Cloro-2-[1-etil-2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-tiofeno-2-carboxílico;
- 30 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1-etil-4-metanosulfonil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 2-{5-Cloro-2-[1-etil-4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 35 Metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(1,4-dietil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 8-[5-Cloro-4-(2-fluoro-6-prop-2-inilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico;
- 40 2-[2-(1-Acetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- Metilamida del ácido 3-[2-(1-Acetil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- 45 2-[2-(1-Acetil-4-etil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 50 2-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-fluoro-N-metil-benzamida; o metilamida del ácido 3-[5-Cloro-2-(5-etil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahydro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-tiofeno-2-carboxílico;
- o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 **3. Un compuesto seleccionado entre:**
- 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 2-[5-Cloro-2-(3-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 60 12-etil éster 4-metil éster del ácido 6-[5-Cloro-4-(2-metilcarbamoil-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-12-azatriciclo[7.2.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-4,12-dicarboxílico;
- 2-[5-Cloro-2-(8-metoxi-2-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 65 2-[5-Cloro-2-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;

- 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-6-metoxi-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1-etil-6-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
- 5 2-[5-Cloro-2-(3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida; N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(3-etil-9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 2-[5-Cloro-2-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida;
- 10 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida; N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 15 N-(2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida; 2-[5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida; N-(2-[5-Cloro-2-[3-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida;
- 20 N-(2-[5-Cloro-2-[2-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-metanosulfonamida; N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[2-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 25 2-[2-(4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida; N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida; Amida del ácido (2-exo,3-exo)-3-[5-Cloro-2-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 30 5-Cloro-N(2)-[7-metoxi-3-(2-metoxi-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-N(4)-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina; 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida; N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 35 2-[5-Cloro-2-(1,4-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-bencenosulfonamida; 2-[5-Cloro-2-(1-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida; 2-[2-(1-Alil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-9-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 40 Amida del ácido (2-exo-3-exo)-3-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico; 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-N*2*-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)pirimidina-2,4-diamina; N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-
- 45 metanosulfonamida; 5-Cloro-N*4*-(2-metoxi-fenil)-N*2*-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-pirimidina-2,4-diamina; Amida del ácido (1R,2R,3S,4S)-3-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 50 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina; 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida; 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-3-fluoro-benzamida; N-(((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 55 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina; 2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-(2-ciano-etil)-benzamida; 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 60 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina; {2-[5-Cloro-2-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenoxi}-acetonitrilo; 5-Cloro-N*2*-(5,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)-N*4*-(2-pyrazo-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
- 65 Amida del ácido 3-[5-Cloro-2-(4-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;

- 2-[5-Cloro-2-(4-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 5-Cloro-N(2)-(4-metoxi-8-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il)-N(4)-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina;
- 5 9-5-Cloro-4-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino]-8-metoxi-5,5-dimetil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 10 5-Cloro-N*2*-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il)-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-7-morfolin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 15 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 5-Cloro-N*2*-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-N*4*-(2-pirazol-1-il-fenil)-pirimidina-2,4-diamina;
 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
 2-[5-Cloro-2-[7-(2,2-difluoro-etilamino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-ilamino]-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
- 25 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etil-8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona;
 2-[5-Cloro-2-(3-etil-7-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-etil-benzamida;
- 30 2-[5-Cloro-2-(2-metoxi-5-metil-6-oxo-5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-1-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-N-metil-benzamida;
 N-((1R,2R)-2-[2-(4-Benzil-7-metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilamino)-5-cloro-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-(((1R,2R)-2-[5-Cloro-2-(7-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-9-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida; o
- 35 9-[5-Cloro-4-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-2-ilamino]-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 **4.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1, 2 o 3 y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para la misma.
- 5.** Un compuesto según se define en la reivindicación 1, 2, o 3 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto.
- 45 **6.** Un compuesto según se define en la reivindicación 1, 2, o 3 para su uso en un método del tratamiento.
- 7.** Uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1, 2, o 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 50

55

60

65