SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PG

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** 10-41197

54. **TÍTULO** **INHIBIDORES DE QUINASAS SÍMIL POLO.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/4545

71. **SOLICITANTE** **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**

DOMICILIO Osaka-shi, Osaka, Japón.

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Fw. Titul.
25.04.2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-041197- -00000-0000
Fecha: 2010-04-09 15:32:37 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 730

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre:** **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.** **Dirección:** 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón. **Nacionalidad o domicilio:** Osaka-shi, Osaka, Japón. **Lugar de Constitución:** Japón **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/077558** Fecha **24 de septiembre de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/042711 A4** Fecha **2 de abril de 2009**

6 TITULO (54) **INHIBIDORES DE QUINASAS SÍMIL POLO.** (folio 734)

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/4545

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	**25 de septiembre de 2007**	**60/975,127**
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	**17 de marzo de 2008**	60/037,303

9 Comprobante de pago No. **10-10,908 // 10-10,909 // 10-7,051** **Fecha** **10/02/10 // 10/02/10 // 29/01/10**

ANEXOS

INVENTORES

1.) CAO, Sheldon X.
(10521 San Crab Place, San Diego, California, 92130, Estados Unidos de América);

2.) FEHER, Victoria
(12658 Carmel Country Road, No. 89, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

3.) ICHIKAWA, Takashi
(17-85, Josohonmachi 2-Chome Yodogawa-Ku, Osaka-Shi, Oasaka 532-8686, Japón);

4.) JONES, Benjamin
(930 Emma Drive, Cardiff-By-Thesea, California 92007, Estados Unidos de América);

5.) KALDOR, Stephen W.
(4887 Del Mar Mesa Road, Del Mar California 92130, Estados Unidos de América);

6.) KIRYANOV, Andre A.
(10677 Granby Way, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);

7.) LIU, Yan
(5382 Greenwillow Lane, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

8.) MCBRIDE, Christopher
(10727 Cariuto Court, San Diego, California 92124, Estados Unidos de América);

9.) NATALA, Srinivasa Reddy
(4085 Nobel Drive, Apt. #28, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);

10.) NIE, Zhe
(16552 Gettysburg Drive, San Diego, California 92127, Estados Unidos de América);

11.) STAFFORD, Jeffrey A.

(12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

12.) LAM, Betty

(448 Worthington Avenue, Spring Valley, California 91977, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 10,908
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-041197- -00000-0000
Fecha: 2010-04-09 15:32:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 730

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		554,000.00
		TOTAL :	$	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

4

P-2520

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 10,909
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-041197- -00000-0000
Fecha: 2010-04-09 15:32:37 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 730

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 7,051
FECHA : ENERO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-041197- -00000-0000
Fecha: 2010-04-09 15:32:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 730

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				7006	29/01/2010	12,105,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROFIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		175,000.00
		TOTAL :	$	175,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIDO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

6

P.1148

3312000
DPPY-2016-0

P.836

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824-Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)
Hiroshi Akimoto

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Takeda Pharmaceutical Company Limited
una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Japon

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
1-1,Doshomachi 4-chome, chuo-ku,Osaka-shi Osaka 541-0045 Japon
por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representan ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, repocición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, tranzigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los **24** días de **Noviembre de 2006**

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Hiroshi Akimoto

legal representative(s) of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

an organization existing under the laws of Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Osaka, Japan

on this **24th** day of November of **2006**

Firma / signatura
Hiroshi Akimoto, Ph.D.
Managing Director, Member of the Board

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
08 ABR 2010
Nelson J. Sanchez Garcia
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA, D.C.

7

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. NOV. 27. 2006

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 4662

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Toshihiko TANAKA

For the Minister for Foreign Affairs

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA concuerda con su Original que he tenido a la vista.

08 ABR 2010

Nelson J. Sánchez García

NOTARIO ONCE (E)

BOGOTA D.C.

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１８年第　515　号

嘱託人武田薬品工業株式会社 常務取締役　秋元 浩 は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　１８　年　１１　月　２４　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（肥後橋ＴＳビル内）

公証人　見　満　正　治　役場において

大阪法務局所属

公証人　見満正治

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.

08 ABR 2010

Nelson J. Sánchez García

NOTARIO ONCE (E)

BOGOTA, D.C.

9

REGISTER NUMBER 515 / 2006

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.

08 ABR 2010

Nelson J. Sanchez Garcia
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA, D.C.

10

総 第 4264 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　見 満 正 治

平成18年11 月24 日付

平成18年 登簿 第 515 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成18年11月27日
平成　年　月　日

大阪法務局長　山 垣 清 正

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.

08 ABR 2010

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.

11

P.836

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR **HIROSHI AKIMOTO** REPRESENTANTE LEGAL DE **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**., UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.
OTORGADO Y FIRMADO ESTE DIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006
FIRMADO: HIROSHI AKIMOTO, Ph.D.
DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA.

REGISTRO NUMERO 515 /2006
POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE of Hiroshi Akimoto, Ph.D. Director Gerente, Miembro de la Junta Directiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Fecha: 24 de Noviembre de 2006
10-8 Edobori- 1-chome
Nishi-ku, Osaka, Japón.
FIRMADO: MASAHARU KEMMA
Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES NO.
TRADUCTORA OFICIAL

6

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
08 ABR 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ, D.C.

12

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE,1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES
4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA
6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. NO. **4662**
9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPÓN
10. FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

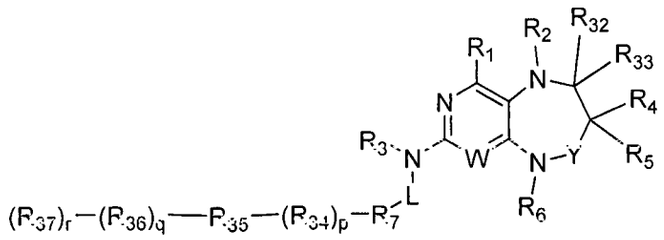
7

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
08 ABR 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ, D.C.

13

RESUMEN

[0663] Se proveen los compuestos de la siguiente fórmula para usar con quinasas:



en donde las variables son como se definen en la presente. También se proveen composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación que comprenden tales compuestos; métodos e intermediarios de utilidad para preparar los compuestos; y métodos de uso de dichos compuestos.

INHIBIDORES DE QUINASAS SÍMIL POLO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a compuestos que se pueden usar para inhibir quinasas, así como composiciones de material, kits y artículos fabricados que comprenden estos compuestos. La invención también se refiere a métodos para inhibir quinasas y métodos de tratamiento usando compuestos de acuerdo con la presente invención. Además, la invención se refiere a métodos para preparar los compuestos de la presente invención, así como intermediarios útiles en dichos métodos. En particular, la presente invención se refiere a inhibidores de quinasa símil Polo (PLK), composiciones de material, kits y artículos fabricados que comprenden estos compuestos, métodos para inhibir PLK, y métodos e intermediarios útiles para preparar los inhibidores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La invención se refiere a inhibidores de las enzimas que catalizan la transferencia de fosforilo y/o que fijan nucleótidos de ATP/GTP, composiciones que comprenden los inhibidores, y métodos para usar los inhibidores y composiciones inhibidoras.

[0003] Muchos estados patológicos se caracterizan por la proliferación y la diferenciación incontroladas de las células. Estos estados patológicos abarcan una variedad de tipos celulares y enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, reestenosis y psoriasis. Se ha implicado las señales no controladas debido a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas en numerosas enfermedades y condiciones patológicas, incluso, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y condiciones del sistema

inmune, enfermedades y condiciones del sistema nervioso central (SNC), enfermedades cardiovasculares, dermatología, y angiogénesis.

[0004] Los inhibidores y las composiciones que los comprenden son útiles para tratar o modular enfermedades en las cuales pueden intervenir fosforilatransferasas, incluso quinasas, síntomas de dichas enfermedades, o el efecto de otros eventos fisiológicos mediados por fosforiltransferasas, incluso quinasas. La invención también provee métodos para preparar los compuestos inhibidores y métodos para tratar enfermedades en las cuales intervienen una o más actividades de fosforiltransferasa, incluso de quinasa.

[0005] Las fosforiltransferasas son una gran familia de enzimas que transfieren grupos que contienen fósforo de un sustrato a otro. De acuerdo con las convenciones establecidos por la Comisión de Nomenclatura de la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB), las enzimas de este tipo tienen números de la Comisión de Enzimas (EC) que comienzan con 2,7.– (ver, Bairoch A., The ENZYME database en Nucleic Acids Res. 28:204–305 (2000)). Las quinasas son una clase de enzimas que funcionan como catalizadores de la transferencia de fosforilo. Las proteína quinasas constituyen la mayor subfamilia de fosforiltransferasas relacionadas estructuralmente y son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (ver, Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Quinasa Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, CA). Se cree que las proteína quinasas evolucionaron de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250–300 aminoácidos. Las proteína quinasas se pueden categorizar en familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, histidina, etc.). Se han

identificado motivos de secuencias de proteína quinasas que generalmente corresponden a cada una de estas familias de quinasas (ver, por ejemplo, Hanks, S.K.; Hunter, T., FASEB J. 9:576–596 (1995); Kinghton et al., Science, 253:407–414 (1991); Hiles et al., Cell 70:419–429 (1992); Kunz et al., Cell, 73:585–596 (1993); García–Bustos et al., EMBO J., 13:2352–2361 (1994)). Las lipidoquinasas (por ejemplo PI3K) constituyen un grupo separado de quinasas con similitudes estructurales con las proteína quinasas.

[0006] Las proteína quinasas y las lipidoquinasas regulan muchos procesos celulares diferentes incluso, sin limitaciones, proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, eventos del ciclo celular, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señales, por el agregado de grupos fosfato a blancos tales como proteínas o lípidos. Los eventos de fosforilación catalizados por quinasas actúan como interruptores de activación/desactivación capaces de modular o regular la función biológica de la proteína blanco. La fosforilación de las proteínas blanco tiene lugar en respuesta a diversas señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estreses ambientales o nutricionales, etc. Las proteína quinasas y las lipidoquinasas pueden actuar en las vías de señales para activar o inactivar, o modular la actividad de los blancos (en forma directa o indirecta). Estos blancos pueden incluir, por ejemplo, enzimas metabólicas, proteínas reguladoras, receptores, proteínas citoesqueléticas, canales o bombas iónicas, o factores de transcripción. El interés inicial en las proteína quinasas como objetivos farmacológicos fue estimulado por los hallazgos de que muchos oncogenes virales codifican proteína quinasas celulares modificadas estructuralmente con actividad de enzima constitutiva. Estos hallazgos apuntaban al posible

compromiso de las proteína quinasas relacionadas con oncogenes en los trastornos proliferativos humanos. Más tarde se implicó a la actividad desregulada de las proteína quinasas, que resulta de diversos mecanismos más sutiles, en la fisiopatología de numerosos trastornos humanos importantes incluso, por ejemplo, cáncer, condiciones de SNC, y enfermedades relacionadas inmunológicamente. El desarrollo de inhibidores selectivos de proteína quinasas capaces de bloquear las patologías y/o síntomas de enfermedad que resultan de la actividad aberrante de las proteína quinasas ha generado en consecuencia mucho interés.

[0007] El cáncer es el resultado de la desregulación de los procesos normales que controlan la división celular, la diferenciación celular y la muerte celular por apoptosis. Las proteína quinasas juegan un papel esencial en este proceso regulatorio. Una lista parcial no limitante de dichas quinasas incluye ab1, Aurora–A, Aurora–B, Aurora–C, Akt, bcr–abl, Blk, Brk, Btk, c–Kit, c–Met, c–Src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, Flt–4, Flt–1, FER, Frk, Fin, Hck, IGF–1R, INS–R, Jak, KDR, Lck, Lin, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PLKs, PYK2, Ros, Tie1, Tie2, Trk, Yes y Zap70. En la biología de mamíferos, dichas proteína quinasas comprenden vías de señal de proteína quinasas activadas por mitógeno (MAPK). Las vías de señales de MAPK son activadas inapropiadamente por diversos mecanismos comunes asociados con enfermedad tales como mutación de genes ras y desregulación de receptores de factor de crecimiento (Magnuson et al., Seminars en Cancer Biology 5:247–252 (1994)). En consecuencia, la inhibición de las proteína quinasas es un objeto de la presente invención.

18

[0008] Las quinasa símil Polo (PLK que incluyen PLK1, PLK2, PLK3 y PLK4) son serina/treonina proteína quinasas que se han implicado en cáncer humano, tales como de colon, de mama y otros tumores sólidos. Se cree que las quinasas símil Polo (también referidas PLK) intervienen en eventos de fosforilación de proteínas que regulan el ciclo celular. Específicamente, PLK1 puede jugar un papel importante en el control de la segregación exacta de cromosomas durante la mitosis. La regulación errónea del ciclo celular puede conducir a proliferación celular y otras anomalías. En tejido de cáncer de colon humano, se halló sobreexpresión de PLK (ver, Barr et al en Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5: 429 (2004); van Vugt et al en Ocogene, 24: 2844 (2005)). Recientemente se informó que PLK1 es una molécula candidata atractiva para la terapia dirigida a tumor (ver Takai et al en Oncogene, 24:287 (2005); McInnes et al en Current Topics en Med. Chem., 5: 181 (2005)).

[0009] Hay una necesidad continua de hallar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. Las proteína quinasas, específicamente y sin limitaciones las quinasas símil Polo (PLK), son objetivos particularmente atrayentes para el descubrimiento de nuevas terapéuticas, debido a su importante papel en trastornos hiperproliferativos; cáncer (por ejemplo, tumores sólidos, leucemias, linfomas, cánceres de pulmón de células no pequeñas y carcinomas esofágicos); enfermedades inflamatorias y autoinmunes (por ejemplo, psoriasis, alopecia; esclerosis múltiple; colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización de heridas); alopecia inducida por agentes quimioterápicos y mucositis; enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, estenosis, arteriosclerosis, reestenosis, e hipertrofia); enfermedades infecciosas virales, bacterianas, fúngicas y/o parasitarias (por ejemplo, infecciones citomegálicas, herpes, hepatitis B y C, sarcoma de Karposi,

enfermedades por HIV); enfermedades nefrológicas (por ejemplo, glomerulonefritis); enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas (por ejemplo, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, demencia por sida, enfermedad de Alzheimer, isquemias cerebrales y neurotraumas); enfermedades de la piel (por ejemplo, psoriasis); enfermedades óseas; la protección de células proliferativas (por ejemplo, células del pelo, intestinales, de la sangre y progenitoras) contra el daño de ADN causado por, tratamiento UV y/o tratamiento citostático; y otras enfermedades. Determinados inhibidores de PLK se describen en el documento WO 2007/095188. La presente invención provee inhibidores de PLK, incluyendo algunos que tienen una reducida susceptibilidad a la resistencia de multifármacos.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0010] La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad para inhibir quinasas. La presente invención también provee composiciones, artículos fabricados y kits que comprenden estos compuestos. Además, la invención se refiere a métodos para preparar los compuestos de la presente invención, así como intermediarios útil en tales métodos.

[0011] En una forma de realización, se provee una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de quinasa de acuerdo con la presente invención como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención opcionalmente pueden comprender 0,001%–100% de uno o más inhibidores de la presente invención. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar o coadministrar por una amplia variedad de vías, incluso por ejemplo, oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial,

transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, por provisión local (por ejemplo por catéter o stent), subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Las composiciones también se pueden administrar o coadministrar en formas de dosificación de liberación lenta.

[0012] La invención también está dirigida a kits y otros artículos fabricados para tratar estados de enfermedad asociados con quinasas.

[0013] En una forma de realización, se provee un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de quinasa de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado de enfermedad para el cual se debe administrar la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referidas a la forma de administración de la composición. El kit también puede comprender materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un contenedor para contener la composición. El kit también opcionalmente puede comprender componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosificación únicas o múltiples.

[0014] En otra forma de realización, se provee un artículo fabricado que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de quinasa de la presente invención en combinación con materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un contenedor para contener la composición. El contenedor opcionalmente puede comprender un rótulo que indique el estado de enfermedad para el cual se debe administrar la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referidas a la forma de administración de la composición.

[0015] También se proveen métodos para preparar compuestos, composiciones y kits de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se proveen varios esquemas de síntesis en la presente para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención.

[0016] También se proveen métodos para usar compuestos, composiciones, kits y artículos fabricados de acuerdo con la presente invención.

[0017] En una forma de realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos fabricados se usan para inhibir quinasas. En particular, los compuestos, composiciones, kits y artículos fabricados se pueden usar para inhibir una PLK.

[0018] En otra forma de realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos fabricados se usan para tratar un estado de enfermedad para el cual las quinasas poseen actividad que contribuye a la patología y/o la sintomatología del estado de enfermedad.

[0019] En otra forma de realización, se administra un compuesto a un sujeto en el cual la actividad de quinasa dentro del sujeto está alterada, de preferencia reducida.

[0020] En otra forma de realización, se administra un profármaco de un compuesto a un sujeto, que es convertido en el compuesto en *vivo*, donde inhibe la quinasa.

[0021] En otra forma de realización, se provee un método para inhibir la quinasa que comprende poner en contacto una quinasa con un compuesto de acuerdo con la presente invención.

[0022] En otra forma de realización, se provee un método para inhibir la quinasa que comprende causar la presencia de un compuesto de acuerdo con la presente invención en un sujeto a fin de inhibir la quinasa en vivo.

[0023] En otra forma de realización, se provee un método para inhibir una quinasa que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto, que se convierte en vivo en un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la quinasa en vivo. Cabe destacar que los compuestos de la presente invención pueden ser el primero o el segundo compuesto.

[0024] En otra forma de realización, se provee un método terapéutico que comprende administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención.

[0025] En otra forma de realización, un método para tratar una condición patológica en un paciente que es conocida por ser mediada por quinasas, o que es conocida por ser tratadas por inhibidores de quinasas, comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

[0026] En otra forma de realización, se provee un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una quinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, en donde el método comprende: causar la presencia de un compuesto de acuerdo con la presente invención en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

[0027] En otra forma de realización, se provee un método para tratar una estado de enfermedad para el cual una quinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, en donde el método comprende: administrar un primer compuesto a un sujeto, que se convierte en vivo en un segundo compuesto en donde el segundo compuesto está presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad. Cabe destacar que los compuestos de la presente invención pueden ser el primero o el segundo compuesto.

[0028] En otra forma de realización, se provee un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una quinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método que comprenden: administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención a un sujeto de manera tal que el compuesto está presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

[0029] En otra forma de realización, se provee un método para usar un compuesto de acuerdo con la presente invención a fin de fabricar un medicamento para usar en el tratamiento de un estado de enfermedad conocido por ser mediado por una quinasa, o conocido por ser tratado por inhibidores de quinasas.

[0030] Cabe destacar respecto de todas las anteriores formas de realización que la presente invención pretende abarcar todas las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos, con independencia de si se especifican dichas formas ionizadas o solvatos, dado que es bien conocida en la técnica la administración de dichos agentes farmacéuticos en una forma ionizada y de solvato. También se debe destacar que a menos que se especifique una estereoquímica particular, la cita de un compuesto pretende abarcar todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros, según la cantidad de centros quirales e isómeros geométricos), con independencia de que el compuesto esté presente como estereoisómero individual o como mezcla de estereoisómeros. Además, a menos que se especifique otra cosa, la cita de un compuesto pretende abarcar todas las posibles formas de resonancia y tautómeros. Respecto de las reivindicaciones, los términos "compuesto que comprende la fórmula", "compuesto que tiene la fórmula" y

"compuesto de la fórmula" pretenden abarcar el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los posibles estereoisómeros y todas las posibles formas de resonancia y tautómeros, a menos que se especifique específicamente otra cosa en la reivindicación particular.

[0031] Cabe destacar además que también se pueden administrar profármacos que se alteren en vivo y se transformen en un compuesto de acuerdo con la presente invención. Los diversos métodos para usar los compuestos de la presente invención pretenden abarcar, con independencia de que se especifique la provisión de profármaco, la administración de un profármaco que es convertido en vivo en un compuesto de acuerdo con la presente invención. Cabe destacar también que ciertos compuestos de la presente invención se pueden alterar en vivo antes de inhibir la quinasa y en consecuencia pueden ser ellos mismos profármacos de otro compuesto. Dichos profármacos de otro compuesto pueden o no independientemente por sí mismos tener actividad inhibidora de quinasas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

[0032] La Figura 1 ilustra las SEQ. ID N.º 1–6 a que se refiere la presente solicitud.

DEFINICIONES

[0033] A menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tendrán los siguientes significados a los fines de la presente solicitud.

[0034] Cabe destacar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen

referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Además, se pueden hallar definiciones de términos químicos estándar en los trabajos de referencia, incluso Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4° ED." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. Además, a menos que se indique otra cosa, se emplean los métodos convencionales de espectroscopia de masa, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la pericia en la técnica.

[0035] "Alicíclico" significa un resto que comprende una estructura de anillo no aromática. Los restos alicíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más enlaces dobles o triples. Los restos alicíclicos también pueden comprender opcionalmente heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno se pueden opcionalmente cuaternizar u oxidar y los átomos de azufre se pueden opcionalmente oxidar. Los ejemplos de restos alicíclicos incluyen, pero sin limitación, restos con anillos (C_{3-8}) tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptено, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno y ciclooctadieno. Otros ejemplos de restos alicíclicos incluyen tetrahidrofurano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, y similares.

[0036] "Alifático" significa un resto caracterizado por una disposición de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono constituyentes y pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más enlaces dobles o triples.

[0037] "Alquenilo" significa una cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace doble carbono–carbono (–CR=CR'– o –CR=CR'R", en donde

R, R' y R'' son cada uno, de modo independiente, hidrógeno u otros sustituyentes). Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1–propenilo, 2–butenilo, 2–metil–2–butenilo y similares. En formas de realización particulares, "alquenilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_{2-20}), un alquenilo (C_{2-15}), un alquenilo (C_{2-10}), un alquenilo (C_{2-5}) o un alquenilo (C_{2-3}). De modo alternativo, "alquenilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_2), un alquenilo (C_3) o un alquenilo (C_4).

[0038] "Alquenileno" significa una cadena carbonada divalente lineal o ramificada que tiene uno o varios enlaces dobles de carbono–carbono (–CR=CR'–, en donde R y R' son cada uno, de modo independiente, hidrógeno u otros sustituyentes). Los ejemplos de alquenileno incluyen eten–1,2–diílo, propen–1,3–diílo, metilen–1,1–diílo, y similares. En formas de realización particulares, "alquenileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C_{2-20}), un alquenileno (C_{2-15}), un alquenileno (C_{2-10}), un alquenileno (C_{2-5}) o un alquenileno (C_{2-3}). De modo alternativo, "alquenileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C_2), un alquenileno (C_3) o un alquenileno (C_4).

[0039] "Alcoxi" significa un resto de oxígeno que tiene otro sustituyente de alquilo. Los grupos alcoxi de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos. Cuando estaban sustituidos, los grupos particulares para alcoxi incluyen sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido. Un alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido tiene de 1 a 6 de esos sustituyentes.

[0040] "Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado que tiene una cadena de átomos de carbono, opcionalmente con uno o varios de los átomos de carbono reemplazados por oxígeno (ver "oxaalquilo"), un grupo carbonilo (ver "oxoalquilo"), azufre (ver "tioalquilo") y/o nitrógeno (ver "azaalquilo"). Alquilo (C_X) y alquilo (C_{X-Y}) se usan típicamente cuando X e Y indican la cantidad de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo (C_{1-6}) incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec–butilo, isobutilo, ter–butilo, vinilo, alilo, 1–propenilo, isopropenilo, 1–butenilo, 2–butenilo, 3–butenilo, 2–metilalilo, etinilo, 1–propinilo, 2–propinilo y similares). Alquilo representado junto con otro radical (por ejemplo, como en arilalquilo, heteroarilalquilo y similares) significa un radical divalente alifático saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene la cantidad de átomos indicada o cuando no se indican átomos, un enlace (por ejemplo, aril (C_{6-10})alquilo (C_{1-3}) incluye bencilo, fenetilo, 1–feniletilo, 3–fenilpropilo, 2–tienilmetilo, 2–piridinilmetilo y similares). En formas de realización particulares, "alquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_{1-20}), un alquilo (C_{1-15}), un alquilo (C_{1-10}), un alquilo (C_{1-5}), alquilo (C_{1-4}) o un alquilo (C_{1-3}). De modo alternativo, "alquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_1), un alquilo (C_2) o un alquilo (C_3). Cuando estaban sustituidos, los grupos particulares para alquilo incluyen sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi, nitro, oxo, un éster de ácido fosfórico ($-OP(O)(OH)_2$), y fenilo opcionalmente sustituido. Un alquilo

(C_{1-4}) opcionalmente sustituido o alquilo (C_{1-10}) tiene de 1 a 6 de dichos sustituyentes.

[0041] "Alquileno", salvo que se indique otra cosa, significa un radical divalente alifático saturado o insaturado lineal o ramificado. Alquileno (C_X) y alquileno (C_{X-Y}) se usan típicamente cuando X e Y indican la cantidad de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno (C_{1-6}) incluye metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), trimetileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), tetrametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 2–butenileno ($-CH_2CH=CHCH_2-$), 2–metiltetrametileno ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$), pentametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y similares. En formas de realización particulares, "alquileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, can be un alquileno (C_{1-20}), un alquileno (C_{1-15}), un alquileno (C_{1-10}), un alquileno (C_{1-5}) o un alquileno (C_{1-3}). De modo alternativo, "alquileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_1), un alquileno (C_2) o un alquileno (C_3).

[0042] "Alquilideno" significa un radical alifático saturado o insaturado lineal o ramificado conectado con la molécula principal por medio de un enlace doble. Alquilideno (C_X) y alquilideno (C_{X-Y}) se usan típicamente cuando X e Y indican la cantidad de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno (C_{1-6}) incluye metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CHCH_3$), isopropilideno ($=C(CH_3)_2$), propilideno ($=CHCH_2CH_3$), alilideno ($=CH–CH=CH_2$) y similares. En formas de realización particulares, "alquilideno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_{1-20}), un alquilideno (C_{1-15}), un alquilideno (C_{1-10}), un alquilideno (C_{1-5}) o un alquilideno (C_{1-3}). De modo alternativo, "alquilideno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_1), un alquilideno (C_2) o un alquilideno (C_3).

[0043] "Alquinilo" significa una cadena carbonada lineal o ramificada que contiene al menos un enlace triple carbono–carbono (–C≡C– o –C≡CR, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente). Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3–metil–1–pentinilo, 2–heptinilo y similares. En formas de realización particulares, "alquinilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_{2-20}), un alquinilo (C_{2-15}), un alquinilo (C_{2-10}), un alquinilo (C_{2-5}) o un alquinilo (C_{2-3}). De modo alternativo, "alquinilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_2), un alquinilo (C_3) o un alquinilo (C_4).

[0044] "Alquinileno" significa una cadena carbonada divalente lineal o ramificada que tiene uno o varios enlaces triples carbono–carbono (–CR≡CR'–, en donde R y R' son cada uno, de modo independiente, hidrógeno u otros sustituyentes). Los ejemplos de alquinileno incluyen etin–1,2–diílo, propin–1,3–diílo y similares. En formas de realización particulares, "alquinileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_{2-20}), un alquinileno (C_{2-15}), un alquinileno (C_{2-10}), un alquinileno (C_{2-5}) o un alquinileno (C_{2-3}). De modo alternativo, "alquinileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_2) alquinileno, un alquinileno (C_3) o un alquinileno (C_4).

[0045] "Amido" significa el radical –C(=O)–NR–, –C(=O)–NRR', –NR–C(=O)– y/o –NR–C(=O)R', en donde cada R y R' son, de modo independiente, hidrógeno u otro sustituyente. R, cuando está unido a nitrógeno, se selecciona típicamente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4}). R', cuando está unido a nitrógeno, se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido. Cuando R' es un alquilo (C_{1-4}) sustituido, los sustituyentes típicos son alcoxi (C_{1-4}), amido,

carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido. Cuando R' es un cicloalquilo (C_{3-8}) sustituido, los sustituyentes típicos son alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), amido, carboxi, ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido. Cuando R' es un heterocicloalquilo (C_{3-8}) sustituido, los sustituyentes típicos son alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido.

[0046] "Amino" significa un resto de nitrógeno que tiene dos u otros sustituyentes donde, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o de carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, los grupos amino representativos incluyen –NH_2, –$NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –NH(alquilo (C_{1-10})), –N(alquilo (C_{1-10}))$_2$, –NH(arilo), –NH(heteroarilo), –N(arilo)$_2$, –N(heteroarilo)$_2$, –NH(cicloalquilo), –NH(heterocicloalquilo), y similares y los demás sustituyentes en el nitrógeno pueden estar, a su vez, sustituidos o no sustituidos. Cuando otro sustituyente es alquilo (C_{1-4}), los típicos sustituyentes son alcoxi (C_{1-4}), amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido. Cuando otro sustituyente es cicloalquilo (C_{3-8}), los típicos sustituyentes son alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), amido, carboxi, ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido. Cuando otro sustituyente es heterocicloalquilo (C_{3-8}), los típicos sustituyentes son alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi, nitro, oxo y fenilo opcionalmente sustituido. Opcionalmente, los dos sustituyentes junto con el nitrógeno también pueden formar un anillo. Salvo que se indique otra cosa, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir sus derivados protegidos. Los grupos protectores apropiados para restos amino incluyen acetilo, ter–butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

[0047] "Animal" incluye humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves y similares).

[0048] "Aromático" significa un resto en donde el átomo constituyente forma un sistema de anillos conjugados, que tienen una cantidad total de electrones pi igual a 4n+2 o que tienen un carácter aromático o que tienen la cantidad máxima de enlaces dobles. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo sean sólo átomos de carbono o pueden incluir átomos de carbono y átomos de no carbono (ver "heteroarilo").

[0049] "Arilo" significa una reunión de anillos monocíclicos o policíclicos en donde cada anillo es aromático o cuando están fusionados con uno o varios anillos, forma una reunión de anillos aromáticos. Cuando uno o varios átomos de anillos no son carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Arilo (C_X) y arilo (C_{X-Y}) se usan típicamente cuando X e Y indican la cantidad de átomos de carbono en el anillo. En formas de realización particulares, "arilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_{3-14}), un arilo (C_{3-10}), un arilo (C_{3-7}), un arilo (C_{8-10}) o un arilo (C_{5-7}). De modo alternativo, "arilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_5), un arilo (C_6), un arilo (C_7), un arilo (C_8), un arilo (C_9) o un arilo (C_{10}). Los arilos particulares son fenilo y naftilo. Cuando estaban sustituidos, los grupos particulares para arilo incluyen sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi y nitro. Un arilo (C_{4-12}) opcionalmente susttituido tiene de 1 a 4 de dichos sustituyentes.

[0050] "Azaalquilo" significa un alquilo, tal como se definió con anterioridad, excepto cuando uno o varios de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos (–NR– o –NRR', en donde R y R' son cada uno, de modo independiente, hidrógeno u otros sustituyentes). Por ejemplo, un azaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o varios átomos de nitrógeno.

[0051] "Bicicloalquilo" significa una reunión de anillos fusionados, espiro o en puente saturados o parcialmente insaturados. En formas de realización particulares, "bicicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_{4-15}), un bicicloalquilo (C_{4-10}), un bicicloalquilo (C_{6-10}), un bicicloalquilo (C_{7-10}) o un bicicloalquilo (C_{8-10}). De modo alternativo, "bicicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_8), un bicicloalquilo (C_9) o un bicicloalquilo (C_{10}).

[0052] "Bicicloarilo" significa una reunión de anillos bicíclicos fusionados, espiro o en puente, en donde al menos uno de los anillos que comprende la reunión es aromático. Bicicloarilo (C_X) y bicicloarilo (C_{X-Y}) se usan típicamente cuando X e Y indican la cantidad de átomos de carbono en la reunión de anillos bicíclicos y están directamente unidos con el anillo. En formas de realización particulares, "bicicloarilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_{4-15}), un bicicloarilo (C_{4-10}), un bicicloarilo (C_{6-10}) un bicicloarilo o un bicicloarilo (C_{8-10}). De modo alternativo, "bicicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_8), un bicicloarilo (C_9) o un bicicloarilo (C_{10}).

[0053] "Anillo en puente" y "anillo empuentado" tal como se usa en la presente se refiere a un anillo que está unido con otro anillo para formar un

compuesto que tiene una estructura bicíclica o policíclica donde dos átomos de anillo que son comunes a ambos anillos no están unidos directamente entre sí. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo en puente incluyen borneol, norbornano, 7–oxabiciclo[2,2,1]heptano y similares. Uno o dos anillos del sistema bicíclico también pueden comprender heteroátomos.

[0054] "Carbamoiloxi" significa el radical –OC(O)NRR', en donde R y R' son cada uno, de modo independiente, hidrógeno u otros sustituyentes.

[0055] "Carbociclo" significa un anillo que consiste en átomos de carbono.

[0056] "Carbonilo" significa el radical –C(=O)– y/o –C(=O)R, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente. Se observa que el radical carbonilo también puede estar sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos carbonilo que incluyen ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres y cetonas.

[0057] "Carboniloxi" significa el radical R–C(=O)O–, donde el sustituyente está unido a través de oxígeno y R es hidrógeno u otros sustituyentes, en particular alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido.

[0058] "Carboxi" significa el radical –C(=O)–O– y/o –C(=O)–OR, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente. Se observa que los compuestos de la invención que contienen restos carboxi pueden incluir sus derivados protegidos, es decir, cuando el oxígeno está sustituido con un grupo protector. Los grupos protectores apropiados para restos de carboxi incluyen bencilo, ter–butilo y similares.

[0059] "Ciano" significa el radical –CN.

[0060] "Cicloalquilo" significa una reunión de anillos monocíclicos, bicíclico o policíclicos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados. Cicloalquilo (C_X) y cicloalquilo (C_{X-Y}) se usan típicamente cuando X e Y indican la cantidad de átomos de carbono en la reunión de anillos. Por ejemplo, cicloalquilo (C_{3-10}) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5–ciclohexadienilo, biciclo[2,2,2]octilo, adamantan–1–ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2–oxobiciclo[2,2,1]hept–1–ilo y similares. En formas de realización particulares, "cicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_{3-14}), un cicloalquilo (C_{3-10}), un cicloalquilo (C_{3-7}), un cicloalquilo (C_{8-10}) o un cicloalquilo (C_{5-7}). De modo alternativo, "cicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_5), un cicloalquilo (C_6), un cicloalquilo (C_7), un cicloalquilo (C_8), un cicloalquilo (C_9) o un cicloalquilo (C_{10}). Cuando estaban sustituidos, los grupos particulares para cicloalquilo incluyen sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, amido, carboxi, ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, un éster de ácido fosfórico ($-OP(O)(OH)_2$) y fenilo opcionalmente sustituido. Un alquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido tiene de 1 a 5 de dichos sustituyentes.

[0061] "Cicloalquileno" significa una reunión de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos divalentes, saturados o parcialmente insaturados. Cicloalquileno (C_X) y cicloalquileno (C_{X-Y}) se usan típicamente cuando X e Y indican la cantidad de átomos de carbono en la reunión de anillos. En formas de realización particulares, "cicloalquileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_{3-14}), un cicloalquileno (C_{3-10}), un cicloalquileno (C_{3-7}), un cicloalquileno (C_{8-10}) o un cicloalquileno (C_{5-7}). De

35

modo alternativo, "cicloalquileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_5), un cicloalquileno (C_6), un cicloalquileno (C_7), un cicloalquileno (C_8)., un cicloalquileno (C_9) o un cicloalquileno (C_{10}).

[0062] "Enfermedad", "trastorno" o "condición patológica" incluye específicamente cualquier condición patológica de un animal o parte de él e incluye una condición patológica que puede estar causada o puede ser un incidente de terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los "efectos colaterales" de dicha terapia.

[0063] "Anillo fusionado" tal como se usa en la presente se refiere a un anillo que está unido con otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica, donde los átomos del anillo que son comunes a ambos anillos están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no exclusivos de anillos fusionados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas de anillos fusionados pueden ser carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos saturados o parcialmente insaturados, y similares.

[0064] "Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

[0065] "Heteroalquilo" significa alquilo, tal como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o varios de los átomos dentro de la cadena de alquilos es un heteroátomo. En formas de realización particulares, "heteroalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_{1-20}), un heteroalquilo (C_{1-15}), un heteroalquilo (C_{1-10}), un heteroalquilo (C_{1-5}), un heteroalquilo (C_{1-3}) o un heteroalquilo (C_{1-2}). De modo

alternativo, "heteroalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_1), un heteroalquilo (C_2) o un heteroalquilo (C_3).

[0066] "Heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los demás átomos del anillo son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, grupos aromáticos cíclicos que tienen cinco o seis átomos de anillo, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los demás átomos del anillo son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de furano, tiofeno, pirrol, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3–oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, tiazol, 1,3,4–tiadiazol, triazol y tetrazol. "Heteroarilo" también incluye, pero sin limitación, anillos bicíclicos o tricíclicos, en donde el anillo heteroarilo está fusionado con uno o dos anillos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en un anillo arilo, un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo y otro anillo heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5–c]piridina, quinazolina, tieno[2,3–c]piridina, tieno[3,2–b]piridina, tieno[2,3–b]piridina, indolizina, imidazo[1,2a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, 2–oxoindolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5–a]piridina, pirazolo[1,5–a]piridina, imidazo[1,2–a]pirimidina, imidazo[1,2–c]pirimidina, imidazo[1,5–a]pirimidina, imidazo[1,5–c]pirimidina, pirrolo[2,3–b]piridina, pirrolo[2,3–c]piridina,

37

pirrolo[3,2–c]piridina, pirrolo[3,2–b]piridina, pirrolo[2,3–d]pirimidina, pirrolo[3,2–d]pirimidina, pirrolo[2,3–b]pirazina, pirazolo[1,5–a]piridina, pirrolo[1,2–b]piridazina, pirrolo[1,2–c]pirimidina, pirrolo[1,2–a]pirimidina, pirrolo[1,2–a]pirazina, triazo[1,5–a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2–dihidropirrolo[3,2,1–*hi*]indol, indolizina, pirido[1,2–a]indol y 2(1H)–piridinona, benzo[b][1,4]oxazina, benzo[b][1,4]oxazin–3(4H)–ona, benzo[d][1,3]dioxol, 2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol. Los anillos heteroarilo bicíclicos o tricíclicos se pueden unir con la molécula principal ya sea a través del grupo heteroarilo en sí o el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquill al que está fusionado. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden ser sustituidos o no sustituidos. En formas de realización particulares, "heteroarilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-13}), un heteroarilo (C_{2-13}), un heteroarilo (C_{2-6}), un heteroarilo (C_{3-9}) o un heteroarilo (C_{5-9}). De modo alternativo, "heteroarilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_3), un heteroarilo (C_4), un heteroarilo (C_5), un heteroarilo (C_6), un heteroarilo (C_7), un heteroarilo (C_8) o un heteroarilo (C_9). Cuando están sustituidos, los grupos particulares para heteroarilo incluyen sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi y nitro. Un heteroarilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido tiene de 1 a 4 de dichos sustituyentes. Se entiende que los heteroarilos que contienen nitrógeno pueden estar sustituidos en el nitrógeno, en particular con alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, carboxi y fenilo opcionalmente sustituido.

38

[0067] "Heteroátomo" se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0068] "Resto de heteroátomo" incluye un resto donde el átomo al que está unido el resto no es un carbono. Los ejemplos de restos de heteroátomos incluyen –NR–, $-N^{+}(O^{-})=$, –O–, –S– o $-S(O)_2-$, en donde R es hidrógeno u otros sustituyente.

[0069] "Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o varios de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloalquilo (C_{9-12}) tal como se usa en esta solicitud incluye, pero sin limitación, 3–aza–biciclo[4,1,0]hept–3–ilo, 2–aza–biciclo[3,1,0]hex–2–ilo, 3–aza–biciclo[3,1,0]hex–3–ilo y similares. En formas de realización particulares, "heterobicicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_{1-14}), un heterobicicloalquilo (C_{4-14}), un heterobicicloalquilo (C_{4-9}) o un heterobicicloalquilo (C_{5-9}). De modo alternativo, "heterobicicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_5), un heterobicicloalquilo (C_6), un heterobicicloalquilo (C_7), un heterobicicloalquilo (C_8) o un heterobicicloalquilo (C_9).

[0070] "Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, tal como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o varios de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo (C_{4-12}) tal como se usa en esta solicitud incluye, pero sin limitación, 2–amino–4–oxo–3,4–dihidropteridin–6–ilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares. En formas de realización particulares, "heterobicicloarilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_{1-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-14}), un heterobicicloarilo

(C_{4-9}) o un heterobicicloarilo (C_{5-9}). De modo alternativo, "heterobicicloarilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_5), un heterobicicloarilo (C_6), un heterobicicloarilo (C_7), un heterobicicloarilo (C_8) o un heterobicicloarilo (C_9).

[0071] "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o varios de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionados, de modo independiente, de N, O o S. Los ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen azetidinilo, piperidilo, 4–morfolilo, piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4–diazaperhidroepinilo, tetrahidrofuranilo, 1,3–dioxanilo, 1,4–dioxanilo y similares. En formas de realización particulares, "heterocicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_{1-13}), un heterocicloalquilo (C_{1-9}), un heterocicloalquilo (C_{1-6}), un heterocicloalquilo (C_{5-9}) o un heterocicloalquilo (C_{2-6}) o un heterocicloalquilo (C_{3-6}). De modo alternativo, "heterocicloalquilo", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_2), un heterocicloalquilo (C_3), un heterocicloalquilo (C_4), un heterocicloalquilo (C_5), un heterocicloalquilo (C_6), un heterocicloalquilo (C_7), un heterocicloalquilo (C_8) o un heterocicloalquilo (C_9). Cuando están sustituidos, los grupos particulares para heterocicloalquilo incluyen sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, amido, carboxi, ciano, halo, hidroxi, nitro, oxo, un éster de ácido fosfórico ($-OP(O)(OH)_2$) y fenilo opcionalmente sustituido. Un heteroalquilo (C_{3-6}) opcionalmente sustituido tiene de 1 a 5 de dichos sustituyentes. Se entiende que los heterocicloalquilos que contienen nitrógeno pueden estar sustituidos en el nitrógeno, en particular con alcoxi (C_{1-4})

40

opcionalmente sustituido, alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, carboxi y fenilo opcionalmente sustituido.

[0072] "Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, tal como se define en esta solicitud, con la condición de que uno o varios de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados por un heteroátomo. En formas de realización particulares, "heterocicloalquileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_{1-10}), un heterocicloalquileno (C_{1-9}), un heterocicloalquileno (C_{1-6}), un heterocicloalquileno (C_{5-9}) o un heterocicloalquileno (C_{2-6}). De modo alternativo, "heterocicloalquileno", ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_2), un heterocicloalquileno (C_3), un heterocicloalquileno (C_4), un heterocicloalquileno (C_5), un heterocicloalquileno (C_6), un heterocicloalquileno (C_7), un heterocicloalquileno (C_8) o un heterocicloalquileno (C_9).

[0073] "Hidroxi" significa el radical –OH.

[0074] "IC_{50}" significa la concentración molar de un inhibidor que produce el 50% de inhibición de la enzima blanco.

[0075] "Imino" significa el radical –CR(=NR') y/o –C(=NR')–, en donde R y R' son cada uno, de modo independiente, hidrógeno u otro sustituyente, en particular alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

[0076] "Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros." Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o en

41

ocasiones "isómeros ópticos". Un átomo de carbono ligado a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, en donde *n* es la cantidad de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como diastereómeros individuales o como mezcla de diastereómeros, denominados "mezcla diastereomérica". Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de dicho centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes adosados al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las normas de secuencia de *R* y *S* de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, ver "Advanced Organic Chemistry", 4º edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

[0077] "Grupo lábil" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado en la química orgánica de síntesis, es decir, un átomo o grupo que se desplaza en las condiciones de reacción (por ejemplo, alquilación). Los ejemplos grupos hábiles incluyen, sin limitaciones, halo (por ejemplo, F, Cl, Br y I), alquilo (por ejemplo, metilo y etilo) y sulfoniloxi (por ejemplo, mesiloxi, etansulfoniloxi, bencensulfoniloxi y tosiloxi), tiometilo, tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, tetrahalofosfoxi, benciloxi, isopropiloxi, aciloxi, y similares.

[0078] "Resto que provee la separación de X átomos" y "enlace que provee la separación de X átomos" entre otros dos restos significa que la cadena de átomos que liga directamente los otros dos restos tiene X átomos de longitud. Cuando se provee X como rango (por ejemplo, X_1–X_2), entonces la cadena de átomos tiene al menos X_1 y no más de X_2 átomos de longitud. Se debe entender que las cadenas de átomos se pueden formar a partir de una combinación de átomos incluso, por ejemplo, átomos de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Además, cada átomo puede estar opcionalmente ligado a uno o más sustituyentes, según permitan las valencias. Además, la cadena de átomos puede formar parte de un anillo. En consecuencia, en una forma de realización, un resto que provee una separación de X átomos entre otros dos restos (R y R') se puede representar por R–$(L)_X$–R', en donde cada L se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR''R''', NR'''', O, S, CO, CS, C=NR'''''', SO, SO_2, y similares, en donde cualesquiera dos o más de R'', R''', R'''' y R'''''' pueden ser tomados juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido. El ligador pretende dar como resultado compuestos estables. Aquí, el término estable significa compuestos que no están sustancialmente alterados por producción, recuperación y almacenamiento. Se excluyen del término, salvo que se indique otra cosa, peróxidos, tioperóxidos, cetales, aminales, cetenos y similares.

[0079] "Nitro" significa el radical –NO_2.

[0080] "Oxaalquilo" significa un alquilo, tal como se definió con anterioridad, excepto donde uno o varios de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por átomos de oxígeno (–O– u –OR, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente). Por ejemplo, un oxaalquilo (C_{1-10}) se refiere a

una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o varios átomos de oxígeno.

[0081] "Oxo" se refiere a un átomo de carbono sustituido con un oxígeno con enlace doble, para dar un grupo carbonilo que puede ser, según los demás sustituyentes unidos, el grupo carbonilo de un aldehído, cetona, éster, amida o ácido.

[0082] "Oxoalquilo" significa un alquilo, tal como se definió con anterioridad, excepto cuando uno o varios de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por grupos carbonilo (–C(=O)– o –C(=O)–R, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o haluro de ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y uno o varios grupos carbonilo.

[0083] "Oxi" significa el radical –O– u –OR, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente. Conforme a ello, se observa que el radical oxi puede estar también sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos oxi incluyendo hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o carboniloxi.

[0084] "Farmacéuticamente aceptable" significa que es de utilidad para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni indeseable de otro modo en las cantidades usadas, e incluye aquella que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

[0085] "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales por adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido

fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido *o*–(4–hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2–etandisulfónico, ácido 2–hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*–clorobencensulfónico, ácido 2–naftalensulfónico, ácido *p*–toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4–metilbiciclo[2,2,2]oct–2–en–1–carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'–metilenbis(3–hidroxi–2–en–1–carboxílico), ácido 3–fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares.

[0086] Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales por adición de bases que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*–metilglucamina y similares.

[0087] "Fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo fenilo que opcionalmente tiene 1 a 5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, amido, amino, carboxi, ciano, halógeno, hidroxilo y nitro.

45

[0088] "Oxicarbonilo" significa el radical R–O(=O)C–, donde el sustituyente está unido a través de carbono y R es otros sustituyentes, en particular alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

[0089] "Anillo policíclico" incluye anillos bicíclicos y multicíclicos. Los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico pueden ser anillos fusionados, espiro o en puente.

[0090] "Profármaco" significa un compuesto que es convertible *en vivo* metabólicamente en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El profármaco en sí puede tener o puede no tener también actividad con respecto a una proteína blanco dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxi se puede administrar como un éster que se convierte por hidrólisis en *vivo* en el compuesto hidroxi. Los ésteres apropiados que se pueden convertir en *vivo* en compuestos hidroxi incluyen acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen–bis–b–hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di–*p*–toluoiltartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, p–toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos y similares. De modo similar, un compuesto que comprende un grupo amina se puede administrar como una amida que se convierte por hidrólisis en *vivo* en el compuesto amina.

[0091] "Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protectores son de utilidad en la preparación de inhibidores o en sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Una lista comprehensiva de grupos protectores apropiados puede ser experimental en T. W. Greene,

Protecting Groups en *Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

[0092] "Anillo" y "reunión de anillos" significa un sistema carbocíclicos o un sistema heterocíclico e incluye sistemas aromáticos y no aromáticos. El sistema puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Además, para los sistemas bicíclicos y policíclicos, los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico pueden estar fusionados, espiro o en puente.

[0093] "Sujeto" y "paciente" incluye humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, renos y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves y similares). Un sujeto o paciente particular es un ser humano.

[0094] "Sustituyente convertible en hidrógeno en *vivo*" significa cualquier grupo que es convertible a un átomo de hidrógeno por medios enzimológicos o químicos que incluyen, pero sin limitación, hidrólisis e hidrogenólisis. Los ejemplos incluyen grupos hidrolizables, tales como grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácidos, residuos de péptidos, o–nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidro–piranilo, difenilfosfinilo y similares. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo y similares. Los ejemplos de grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, t–butoxicarbonilo [$(CH_3)_3C$–OCO–], benciloxicarbonilo, p–metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β–(p–toluensulfonil)etoxicarbonilo y similares. Los ejemplos de residuos de aminoácidos apropiados incluyen residuos de aminoácidos *per se* y residuos de aminoácidos que están protegidos con un grupo protector. Los residuos de aminoácidos apropiados incluyen, pero sin limitación, residuos de Gly (glicina), Ala (alanina; $CH_3CH(NH_2)CO$–), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys

47

(cisteína), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina; $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)CO–$), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptófano), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4–Hyp (4–hidroxiprolina), 5–Hil (5–hidroxilisina), Orn (ornitina) y β–Ala. Los ejemplos de grupos protectores apropiados incluyen aquellos típicamente empleados en la síntesis de los péptidos, que incluyen grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y p–nitrobenciloxicarbonilo), grupos t–butoxicarbonilo [$(CH_3)_3C–OCO–$] y similares. Los residuos de péptidos apropiados incluyen residuos de péptidos que comprenden dos a cinco y opcionalmente dos a tres de los residuos de aminoácidos antes mencionados. Los ejemplos de tales residuos de péptidos incluyen, pero sin limitación, residuos de tales péptidos como Ala–Ala [$CH_3CH(NH_2)CO–NHCH(CH_3)CO–$], Gly–Phe, Nva–Nva, Ala–Phe, Gly–Gly, Gly–Gly–Gly, Ala–Met, Met–Met, Leu–Met y Ala–Leu. Los residuos de estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de ellas. Además, el aminoácido o residuo de péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos de aminoácidos apropiados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos peptídicos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de péptidos que tienen uno o varios residuos de aminoácidos constituyentes que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácidos apropiados incluyen aquellos empleados típicamente en la síntesis de los péptidos, incluyendo grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y p–

nitrobenciloxicarbonilo), grupos t–butoxicarbonilo [$(CH_3)_3C–OCO–$] y similares. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles en hidrógeno en *vivo*" incluyen grupos hidrogenolizables eliminables por reducción. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables eliminables por reducción apropiados incluyen, pero sin limitación, grupos arilsulfonilo (tal como o–toluensulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi (tales como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y o–metoxi–benciloxicarbonilo); y grupos halogenetoxicarbonilo (tales como β,β,β–tricloroetoxicarbonilo y β–yodoetoxicarbonilo).

[0095] "Sustituido o no sustituido" significa que un resto dado puede consistir sólo en sustituyentes de hidrógeno a través de valencias disponibles (no sustituidas) o también pueden comprender uno o varios sustituyentes no hidrógeno a través de valencias disponibles (sustituidas) que no se especifican de otro modo con el nombre del resto dado. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de un resto de etileno que está sustituido con $–CH_3$. En general, un sustituyente no hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que puede estar unido a un átomo del resto dado especificado como sustituido. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, aldehído, grupo alicíclico, alifático, alquilo ($C_{1–10}$), alquileno, alquilideno, amido, amino, aminoalquilo, aromático, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoiloxi, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, carboniloxi, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxi, imino, iminocetona, cetona, nitro, oxicarbonilo, restos oxaalquilo y oxoalquilo, cada uno de los cuales puede también estar opcionalmente sustituido o no sustituido. En una forma de realización particular, los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, halo, nitro, ciano, tio,

oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}). Además, el sustituyente en sí está opcionalmente sustituido con otro sustituyente. En una forma de realización particular, los ejemplos del otro sustituyente incluyen, pero sin limitación, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}).

[0096] "Sulfinilo" significa el radical –SO– y/o –SO–R, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente, en particular alquilo (C_{1-4}) y fenilo opcionalmente sustituido. Se observa que el radical sulfinilo también puede estar sustituido

50

con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo y sulfóxidos.

[0097] "Sulfonilo" significa el radical $-SO_2-$ y/o $-SO_2-R$, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente, en particular alquilo (C_{1-4}) y fenilo opcionalmente sustituido. Se observa que el radical sulfonilo también puede estar sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo que incluyen ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

[0098] "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa aquella cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

[0099] "Tio" denota reemplazo de un oxígeno por un azufre e incluye, pero sin limitación, grupos que contienen –SR, –S– y =S.

[00100] "Tioalquilo" significa un alquilo, tal como se definió con anterioridad, excepto cuando uno o varios de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por átomos de azufre (–S– o –S–R, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente). Por ejemplo, un tioalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o varios átomos de azufre.

[00101] "Tiocarbonilo" significa el radical –C(=S)– y/o –C(=S)–R, en donde R es hidrógeno u otro sustituyente. Se observó que el radical tiocarbonilo también puede estar sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos tiocarbonilo que incluyen tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

[00102] "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

51

(1) prevenir la aparición de la enfermedad en un animal que pueda tener predisposición a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad en un animal que experimenta o demuestra la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo ulterior de la patología o sintomatología), o

(3) aliviar la enfermedad en un animal que experimenta o demuestra la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología o sintomatología), e incluye todos los procesos que proveen el enlentecimiento, interrupción, detención, control o paro de la progresión de las condiciones patológicas descritas en la presente, pero no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas o una cura de la enfermedad.

[00103] Cabe destacar respecto de todas las definiciones provistas en la presente que las definiciones se deben interpretar como de extremo abierto en el sentido de que se pueden incluir otros sustituyentes además de los especificados. En consecuencia, un alquilo C_1 indica que hay un átomo de carbono pero no indica cuáles son los sustituyentes en el átomo de carbono. En consecuencia, un alquilo (C_1) comprende metilo (es decir, $-CH_3$) así como –CRR'R" en donde R, R', y R" pueden ser cada uno independientemente hidrógeno u otros sustituyentes, en donde el átomo adosado al carbono es un heteroátomo o ciano. En consecuencia, CF_3, CH_2OH y CH_2CN, por ejemplo, son todos alquilos (C_1). De modo similar, los términos tales como alquilamino y similares comprenden dialquilamino y similares.

[00104] Además, los átomos que componen los compuestos de la presente invención pretenden incluir todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, tal como se usan en la presente, incluyen los átomos que tienen igual

52

número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0105] La presente invención se refiere a compuestos que se pueden usar para inhibir quinasas y, en particular, quinasas símil Polo (referidas en la presente como PLK). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, kits y artículos fabricados que comprenden dichos compuestos. Además, la presente invención se refiere a métodos e intermediarios útiles para preparar los compuestos. Además, la presente invención se refiere a métodos para usar dichos compuestos. Cabe destacar que los compuestos de la presente invención también pueden poseer actividad para otros miembros de la misma familia de proteínas y en consecuencia se pueden usar para solucionar estados de enfermedad asociados con estos otros miembros de la familia.

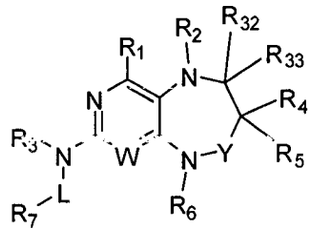
[0106] La desregulación de PLK se ha implicado en áreas tales como trastornos hiperproliferativos; cáncer (por ejemplo, tumores sólidos, leucemias, linfomas, cánceres de pulmón de células no pequeñas y carcinomas esofágicos); enfermedades inflamatorias y autoinmunes (por ejemplo, psoriasis, alopecia; esclerosis múltiple; colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización de heridas); alopecia inducida por agentes quimioterápicos y mucositis; enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, estenosis, arteriosclerosis, reestenosis, y hipertrofia); enfermedades infecciosas virales, bacterianas, fúngicas y/o parasitarias (por ejemplo, infecciones citomegálicas, herpes, hepatitis B y C, sarcoma de Karposi, enfermedades por HIV); enfermedades nefrológicas (por ejemplo, glomerulonefritis); enfermedades

neurodegenerativas agudas y crónicas (por ejemplo, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, demencia por sida, enfermedad de Alzheimer, isquemias cerebrales y neurotraumas); enfermedades de la piel (por ejemplo, psoriasis); enfermedades óseas; la protección de células proliferativas (por ejemplo, células del pelo, intestinales, de la sangre y progenitoras) contra el daño de ADN causado por, tratamiento UV y/o tratamiento citostático.

[0107] Cabe destacar que los compuestos de la presente invención también pueden poseer actividad inhibidora de otros miembros de la familia de proteína quinasas y en consecuencia se pueden usar para solucionar estados de enfermedad asociados con estos otros miembros de la familia.

Inhibidores de quinasas símil Polo

[0108] En una forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre R_7 y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están

54

seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido

o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

56

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}),

57

tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-}

58

$_{10}$), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{32} y R_{33} se toman juntos para formar X o R_{32} y R_{33} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),

89

hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

X está seleccionado del grupo que consiste en C–R_{40}, NR_{14}, O y S

o dos R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10} R_{32} y R_{33} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

p está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{34} está seleccionado del grupo que consiste en $–CONJ_{34}–$, $–NJ_{34}$ CO –, $–NJ_{34}–$, $–SO_2NJ_{34}–$, $–NJ_{34}$ $SO_2–$,

J_{34} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

R_{35} está seleccionado del grupo que consiste en amino, arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), bicicloalquilo (C_{7-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

q está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), azaalquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

60

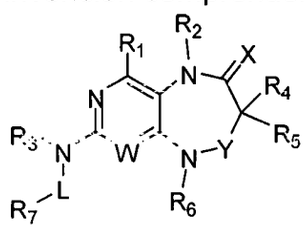
r está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{37} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y azaalquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido; y

R_{40} está seleccionado del grupo que consiste en dihidrógeno, halo, nitro, ciano, alcoxi (C_{1-10}) y alquilo (C_{1-10}).

[0109] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre R_7 y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están

seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido

o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{8-12}),

63

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}),

64

tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}),

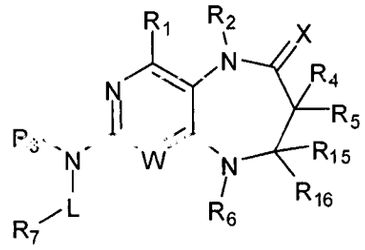
oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido,

o dos R_5, R_6, R_9 y R_{10} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0110] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:

66

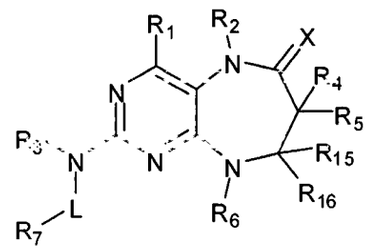


y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{14} y R_{15} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino,

o dos R_5, R_6, R_{15} y R_{16} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

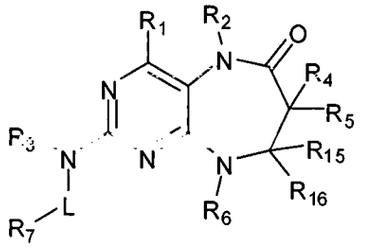
[0111] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



67

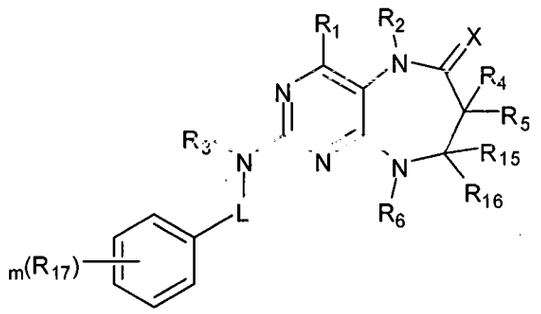
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0112] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0113] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



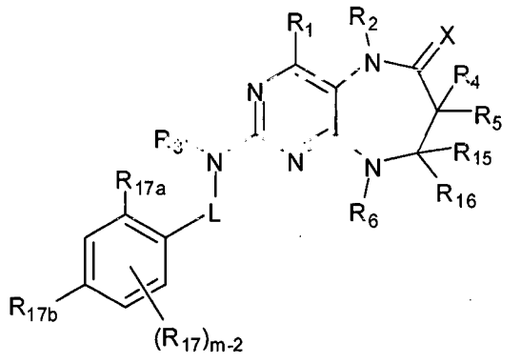
y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo

(C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0114] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

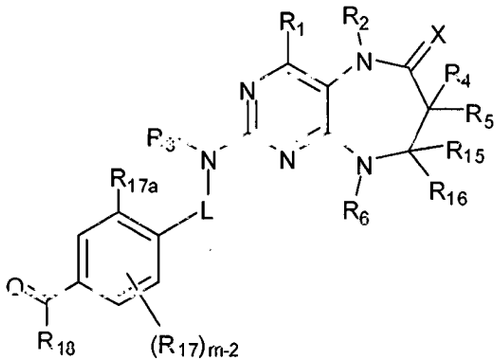
m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5 (entendiéndose que m–2 es m tal como se define aquí menos 2);

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}),

cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} y R_{17b} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0115] En una forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

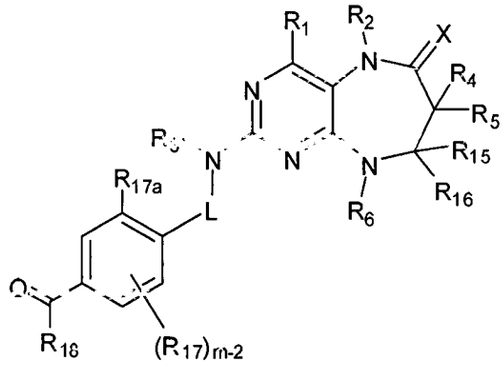
R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,

carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{18} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

72

[0116] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

X es O;

L está ausente;

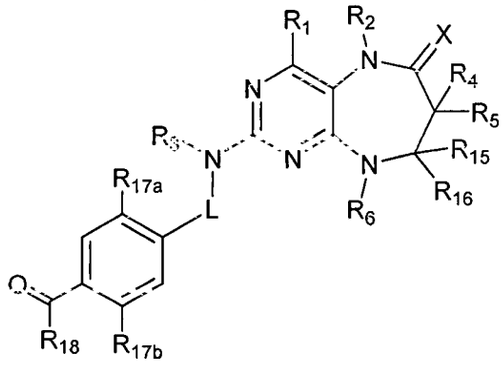
m está seleccionado del grupo que consiste en 2 y 3;

R_{17} es halo; y

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alcoxi opcionalmente sustituido; y

R_{18} es amino.

[0117] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

X es O;

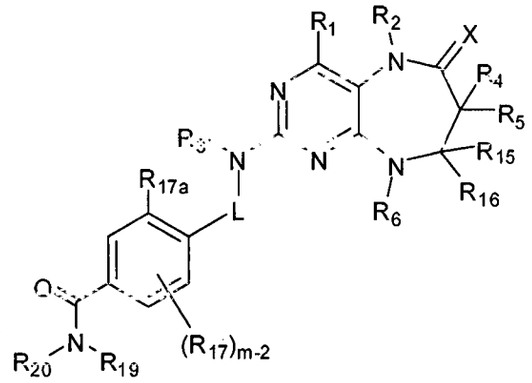
L está ausente;

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alcoxi opcionalmente sustituido;

R_{17b} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo; y

R_{18} es amino.

[0118] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo

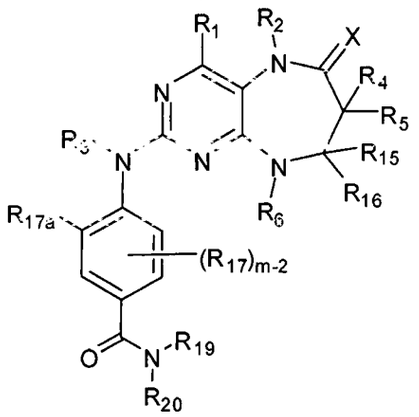
(C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-2}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}),

heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0119] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-}

$_3$), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

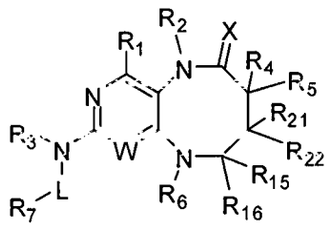
R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino

77

(C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquiló (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0120] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

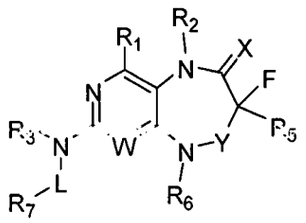
R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–

alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{15} y R_{16} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino; y

R_{21} y R_{22} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido,

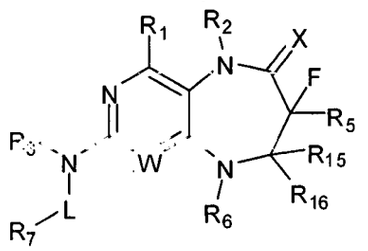
o dos R_5, R_6, R_{15}, R_{16}, R_{21} y R_{22} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0121] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0122] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:

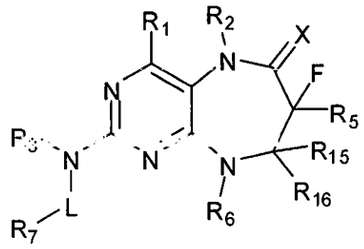


y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{15} y R_{16} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino,

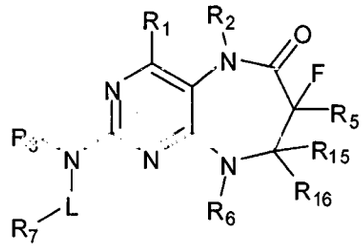
o dos R_5, R_6, R_{15} y R_{16} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0123] En una forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



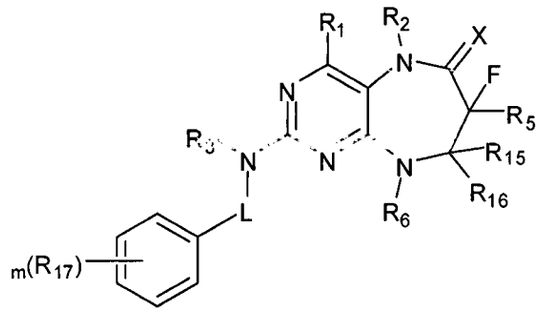
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0124] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0125] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:

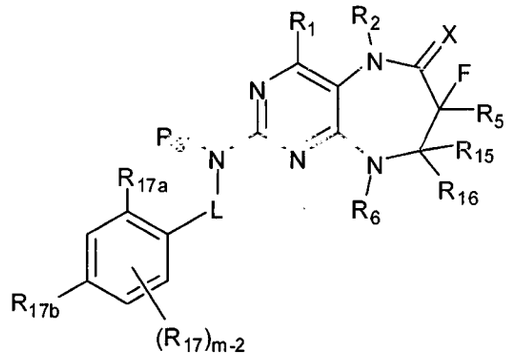


y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0126] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

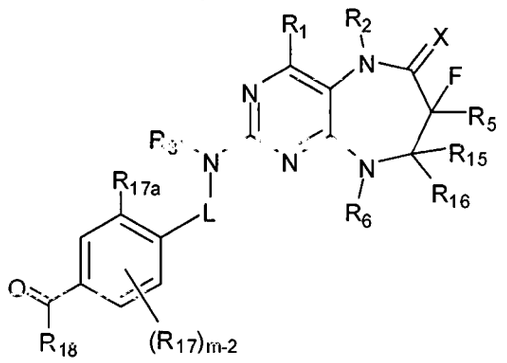
m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} y R_{17b} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),

heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0127] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),

heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

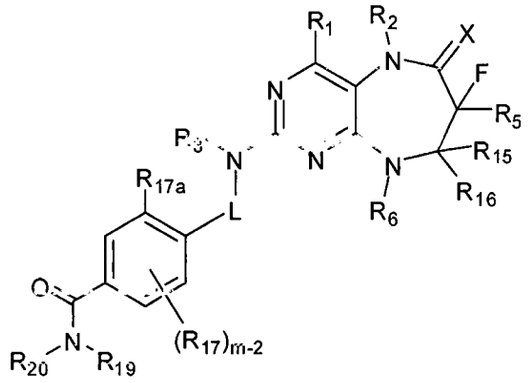
R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{18} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo

85

(C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0128] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}),

86

heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

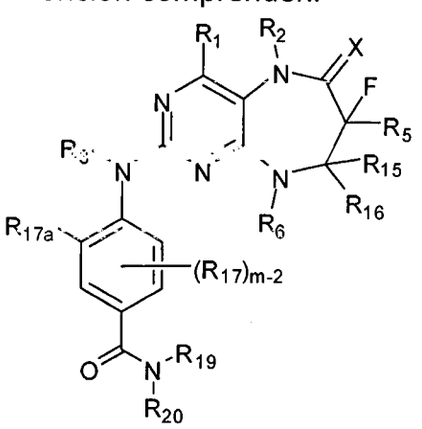
R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}),

87

iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0129] En una forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),

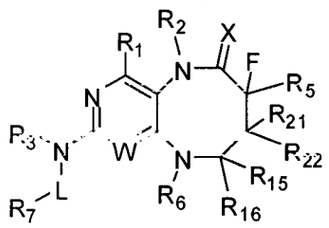
tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{19} are R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi,

ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0130] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

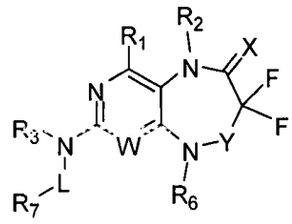
R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo

(C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{15} y R_{16} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino; y

R_{21} y R_{22} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido,

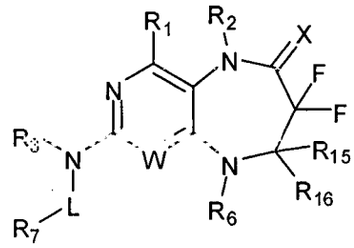
o dos R_5, R_6, R_{15}, R_{16}, R_{21} y R_{22} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0131] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0132] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:

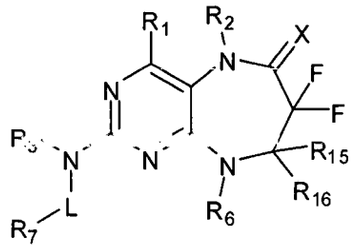


y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{15} y R_{16} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino,

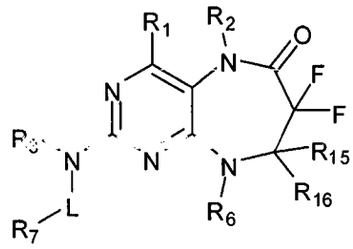
o dos R_6, R_{15} y R_{16} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0133] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



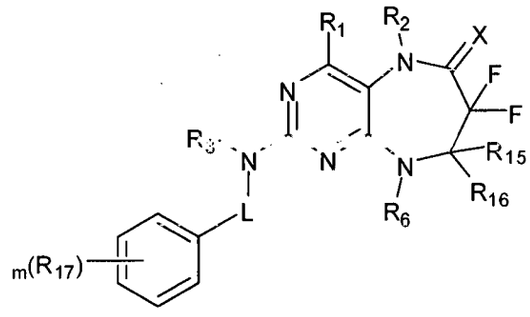
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0134] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0135] En una forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:

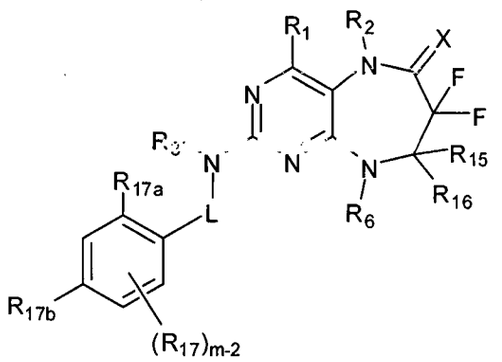


y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0136] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

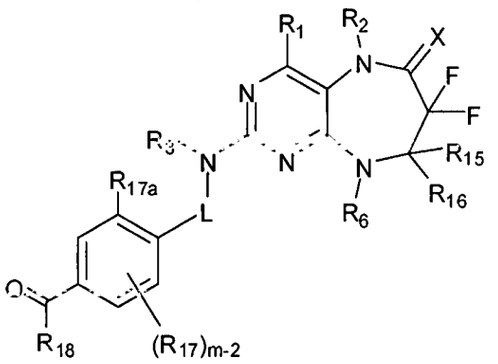
m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{9-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} y R_{17b} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),

heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0137] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),

heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

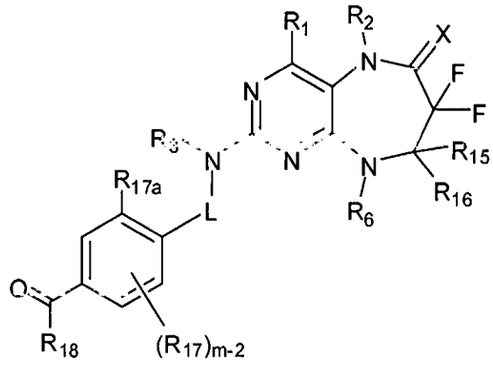
R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{18} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo

97

(C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0138] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

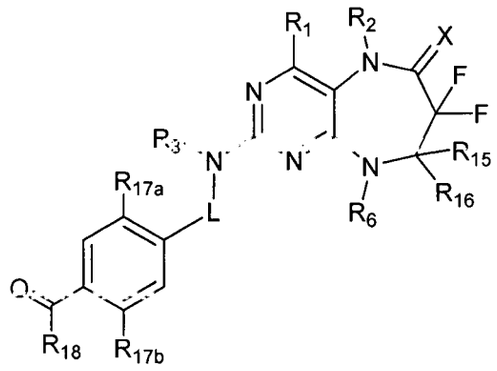
m está seleccionado del grupo que consiste en 2 y 3;

R_{17} es halo; y

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alcoxi opcionalmente sustituido; y

R_{18} es amino.

[0139] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

[0140] X es O;

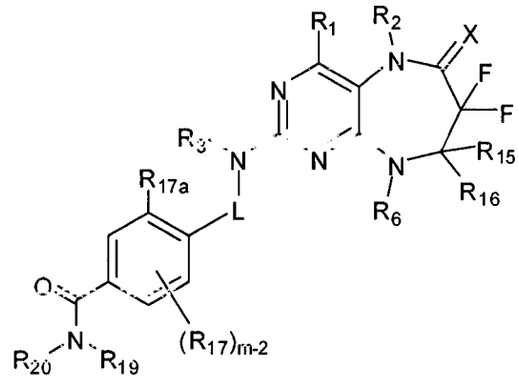
L está ausente;

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alcoxi opcionalmente sustituido;

R_{17b} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo; y

R_{18} es amino.

[0141] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi,

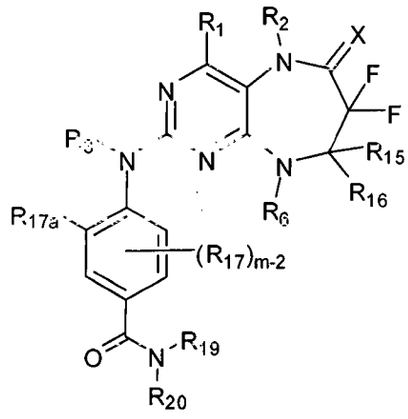
ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, amido, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo

(C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0142] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

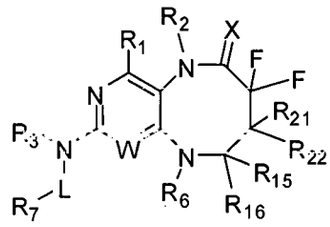
cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}),

heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0143] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

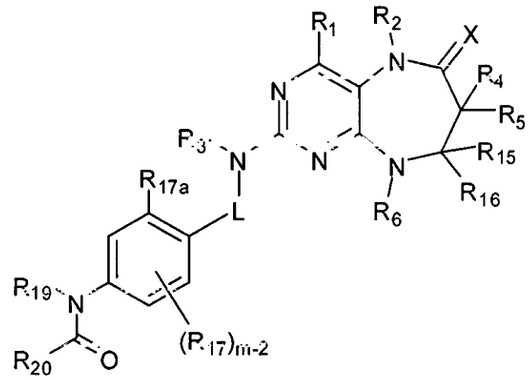
R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{8-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{15} y R_{16} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino; y

R_{21} y R_{22} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–

alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido,

o dos R_6, R_{15}, R_{16}, R_{21} y R_{22} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0144] En una forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo

(C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{15} y R_{16} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino;

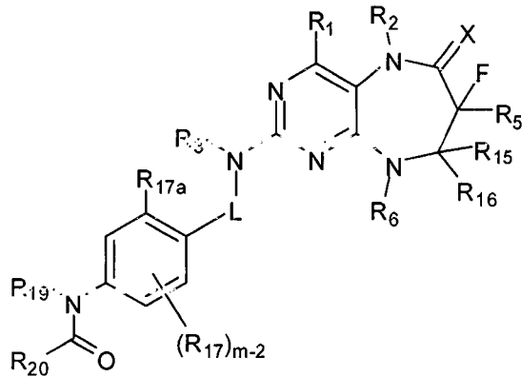
cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, amido, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),

hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

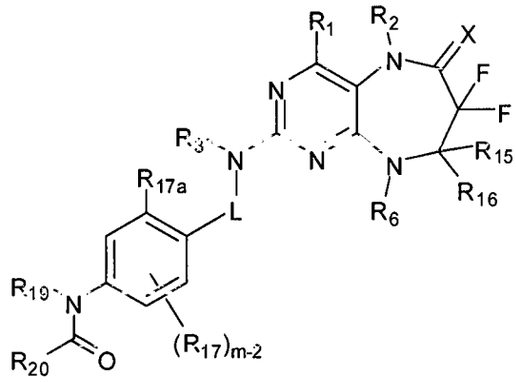
R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0145] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

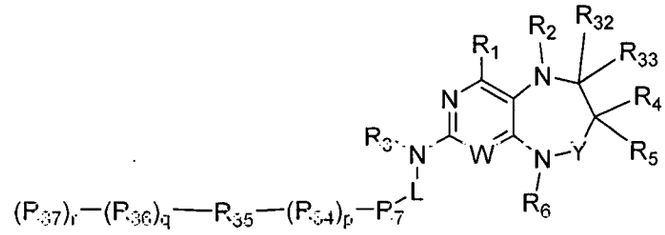
[0146] En otra forma de realización más, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0147] Se entiende que, cuando p es 0, todos los R_{34}, R_{35}, R_{36} y R_{37} están ausentes.

[0148] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n es 1;

L está ausente;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi y alquilo (C_{1-4}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), y cicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 es arilo (C_{4-12}) opcionalmente sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

X está seleccionado del grupo que consiste en O y S;

p está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{34} es $-CONJ_{34}$;

J_{34} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

R_{35} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-6}), bicicloalquilo (C_{7-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

q está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

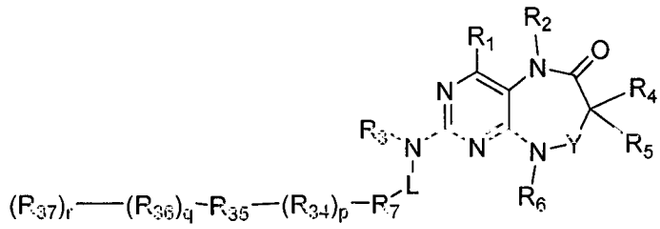
R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

r está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{37} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido.

[0149] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n es 1;

L está ausente;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi y alquilo (C_{1-4}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), y cicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 es arilo (C_{4-12}), opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), ciano, halógeno, hidroxilo, nitro y trifluorometilo;

R_9 y R_{10} son hidrógeno;

p está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{34} es $-CONJ_{34}$;

J_{34} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

R_{35} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), bicicloalquilo (C_{7-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

q está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

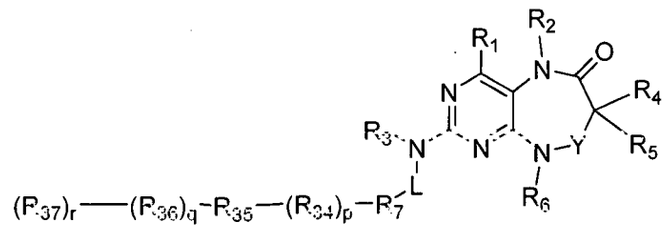
r está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{37} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido.

[0150] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:

(11)



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n es 1;

L está ausente;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi y alquilo (C_{1-4}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 es arilo (C_{4-12}), opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), ciano, halógeno, hidroxilo, nitro y trifluorometilo;

R_9 y R_{10} son hidrógeno;

p es 1;

R_{34} está seleccionado del grupo que consiste en $-CONJ_{34}$;

J_{34} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

p es 1;

R_{35} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido;

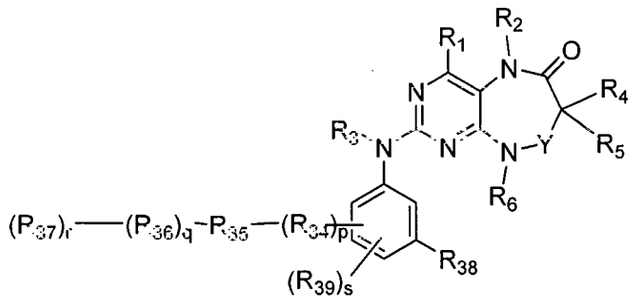
q es 1;

R_{36} es heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido;

r es 1; y

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

[0151] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquil (C_{1-10})–amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}),

heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_2 y R_1 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible en vivo en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquil (C_{1-10})–amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–

alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquil (C_{1-10})–amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo

(C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_9 y R_{10} se toman junto con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}),

heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

o dos R_2, R_5, R_6, R_9 y R_{10} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

p está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{34} está seleccionado del grupo que consiste en $–CONJ_{34}–$, $–NJ_{34}CO–$, $–NJ_{34}–$, $–SO_2NJ_{34}–$, $–NJ_{34}SO_2–$,

J_{34} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

R_{35} está seleccionado del grupo que consiste en amino, arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), bicicloalquilo (C7–12), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

q está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), azaalquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

r está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{37} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y azaalquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido ;

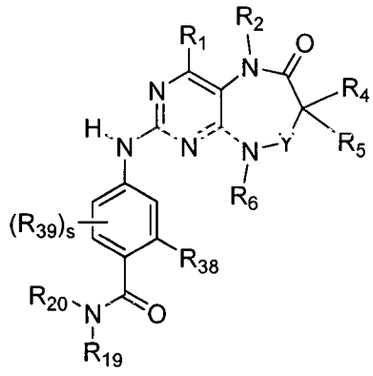
R_{38} es flúor o cloro;

s está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y

R_{39} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, opcionalmente sustituido alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi y nitro.

[0152] Se espera que estos compuestos tengan una susceptibilidad reducida a tumores resistentes a multifármacos.

[0153] En particular, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

n es 1;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}) y alquilo (C_{1-4}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} son hidrógeno;

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, amino, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

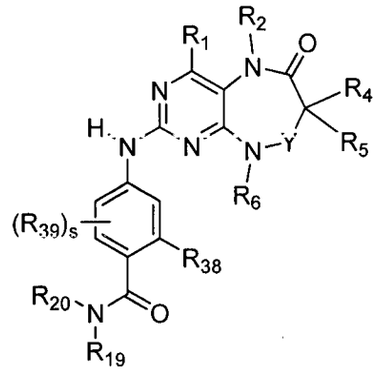
R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en fluoro y cloro;

s está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada R_{39} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquil (C_{1-10})–amino, sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0154] En particular, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

n es 1;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}) y alquilo (C_{1-4}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} son hidrógeno;

R_{19} es hidrógeno;

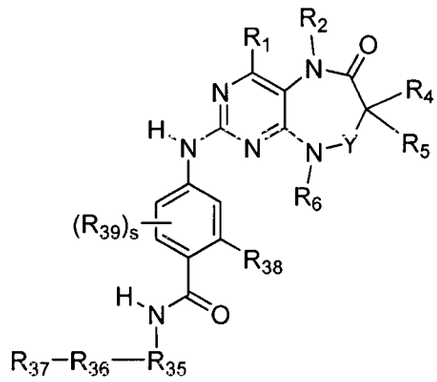
R_{20} es heterocicloalquilo (C_{3-12}) opcionalmente sustituido;

R_{38} está seleccionado del grupo que consiste en flúor y cloro;

s está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada R_{39} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0155] En particular, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

n es 1;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}) y alquilo (C_{1-4}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} son hidrógeno;

R_{35} está seleccionado del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), bicicloalquilo (C7–12), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), azaalquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{37} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y azaalquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

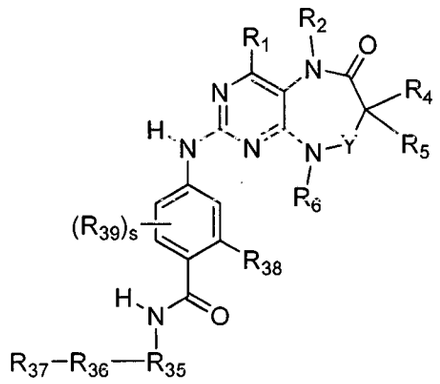
R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido ;

R_{38} está seleccionado del grupo que consiste en flúor y cloro;

s está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada R_{39} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-4}), arilalquilo (C_{1-10}) y heteroarilo (C_{1-10}).

[0156] En particular, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables;

n es 1;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C_{1-4}) y alquilo (C_{1-4}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} son hidrógeno;

R_{35} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido;

R_{36} es heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido;

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

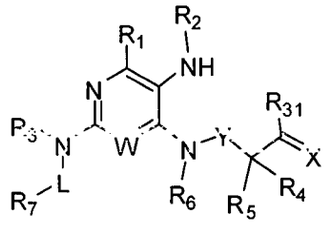
R_{38} está seleccionado del grupo que consiste en flúor y cloro;

s está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1 y 2;

cada R_{39} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, alcoxi (C_{1-4}), alquilo (C_{1-14}), cada uno sustituido o no sustituido.

123

[0157] En otra forma de realización, los inhibidores de PLK de la presente invención comprenden:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre R_7 y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),

heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}),

125

bicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}),

azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-}

$_{10}$), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–

alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{31} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido,

o dos R_5, R_6, R_9 y R_{10} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0158] Los ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación:

ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–ciclopropil–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(*R*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

(*S*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2–(pirrolidin–1–il)acetil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–1–il)benzamida;

N–(Azepan–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazepan–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2–(metilamino)–2–oxoetil)piperidin–4–il)benzamida;

9–ciclopentil–2–(4–(2–(dimetilamino)etoxi)fenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

6–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2H–benzo[b][1,4]oxazin–3(4H)–ona;

9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–2–(2–oxoindolin–6–ilamino)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

2–(1H–Indol–5–ilamino)–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–2–(3–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–4–il)–1H–indol–5–ilamino)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

3–Cloro–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)–3–(trifluorometoxi)–benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metil–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–etil–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–etoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)–3–(trifluorometil)benzamida;

ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico;

ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(*S*)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

(*R*)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpirrolidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1r,4r)–4–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

dihidrógeno–fosfato de (1R,4R)–4–(4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)ciclohexilo;

N–(azepan–4–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((*cis*)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((*trans*)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(dimetilamino)ciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(8–metil–8–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–ciclopentilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–(dimetilamino)etil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida;

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–(pirrolidin–1–il)etil)benzamida;

9–ciclohexil–7,7–difluoro–2–(2–metoxi–4–(4–metilpiperazin–1–carbonil)–fenilamino)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–metilbenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N',N'–dimetilbenzohidrazida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–morfolinobenzamida;

137

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(tetrahidro–2H–piran–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)piperidin–4–il)benzamida;

N–(1–acetilazetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–3–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–ciclopropil–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–etilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–isopropilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamidametoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–(dimetilamino)acetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

ácido 4–(7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico;

4–(7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–(trifluorometil)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–((R)–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

dihidrógeno–fosfato de (R)–2–(4–(4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)piperidin–1–il)etilo;

ácido (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

N–(1–(2–amino–2–oxoetil)piperidin–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)–2–oxoetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

9–ciclopentil–7,7–difluoro–2–(5–fluoro–2–metoxifenilamino)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–5–metoxibenzoico;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–3–metoxibenzoico;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida;

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida;

145

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida;

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–ciclopentilazetidin–3–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

9–ciclopentil–2–(4–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–carbonil)–2–metoxifenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

9–ciclopentil–2–(4–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–carbonil)–5–fluoro–2–metoxifenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

9–ciclopentil–2–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–4–ilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–(pirrolidin–1–il)etil)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–(dimetilamino)etil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxietil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–etil–3–metoxibenzamida

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–metilbenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N',N'–dimetilbenzohidrazida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1S,2S)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1S,2RS)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–morfolinobenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(tetrahidro–2H–piran–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(dimetilamino)ciclohexil)–3–metoxibenzamida;

148

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–oxoazepan–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((1R,5S)–8–metil–8–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il)benzamida;

N–(1–acetilpiperidin–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)piperidin–4–il)benzamida;

149

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–ciclopentilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida; y

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida.

[0159] Además, los ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación:

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–(pirrolidin–1–il)etil)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1S,2RS)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

150

(*R*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

(*S*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

151

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–etilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamidametoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–(dimetilamino)acetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

152

4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida; y

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida.

[0160] Los ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención también incluyen, pero sin limitación:

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclobutil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida;

153

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–quinuclidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–(prop–1–inil)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclobutil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida; y

N–(azepan–4–il)–4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida.

[0161] Por otra parte, los ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación:

4–(5–ciclopentil–7,7–difluoro–6,7–dihidro–5H–imidazo[1,2–d]pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–3–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(5–ciclopentil–7–fluoro–7–metil–6,7–dihidro–5H–imidazo[1,2–d]pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–3–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[4,3–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[4,3–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b]tetrazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b]tetrazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–6–(hidroxiimino)–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

155

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–6–(hidroxiimino)–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–(cianoimino)–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–(cianoimino)–9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–6–(metoxiimino)–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–6–(metoxiimino)–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–(nitroimino)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida; y

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–(nitroimino)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida.

[0162] Además, los ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación:

(4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxifenil)metanol; y

156

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida.

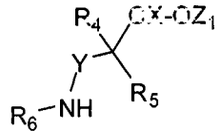
[0163] Además, los ejemplos particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación:

ácido 3–(ciclopentil(2–(2–metoxi–4–(1–metilpiperidin–4–ilcarbamoil)fenilamino)–5–(metilamino)pirimidin–4–il)amino)–2,2–difluoropropanoico; y

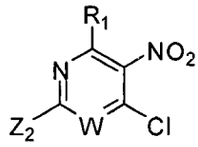
ácido 3–(ciclopentil(2–(5–fluoro–2–metoxi–4–(1–metilpiperidin–4–ilcarbamoil)fenilamino)–5–(metilamino)pirimidin–4–il)amino)–2,2–difluoropropanoico.

[0164] En otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a métodos de preparación de compuestos que son de utilidad como inhibidores de PLK. En una forma de realización, los métodos comprenden las etapas de:

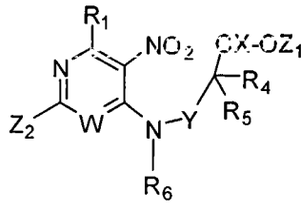
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula



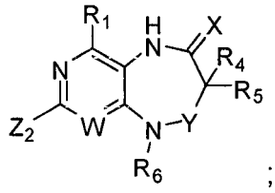
en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



;

157

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula

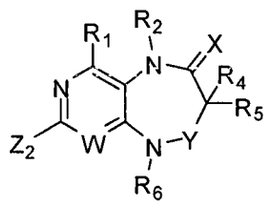


;

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

R_2-Z_3

en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula

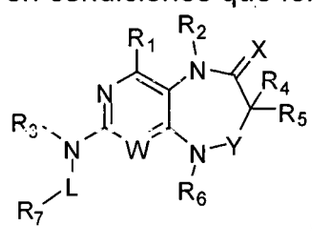


; y

hacer reaccionar el segundo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

R_7-L-NR_3H

en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula



,

en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

158

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre R_7 y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–

alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}),

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, amino, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo

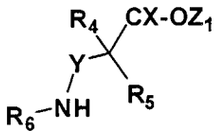
(C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

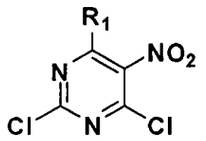
o dos R_5, R_8, R_9 y R_{10} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

Z_1, Z_2 y Z_3 son cada uno, de modo independiente, un grupo saliente.

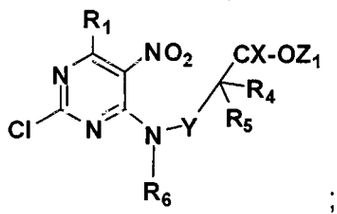
[0164] En otra forma de realización, los métodos comprenden las etapas de: hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula

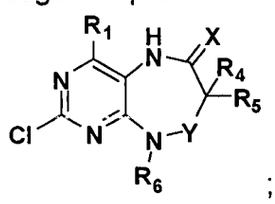


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



;

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula

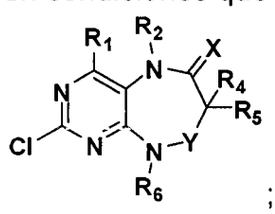


;

hacer reaccionar el segundo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

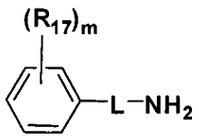
R_2-Z_3

en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula

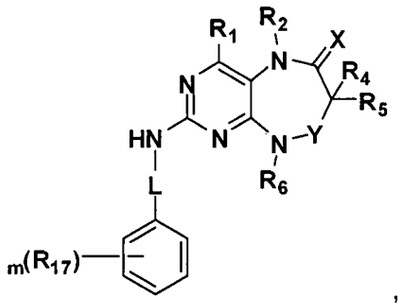


; y

hacer reaccionar el tercer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula



en donde

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre el anillo y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}),

heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}),

166

bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo

(C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}),

cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido,

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

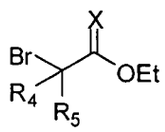
cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, amido, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}),

heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

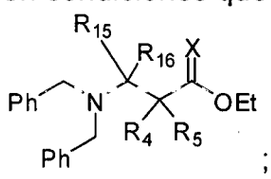
Z_1 y Z_3 son cada uno, de modo independiente, un grupo saliente.

[0165] En otra forma de realización más, los métodos comprenden las etapas de:

tratar un compuesto que tiene la fórmula

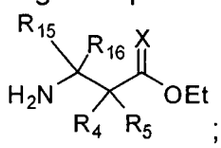


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



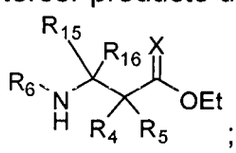
;

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula



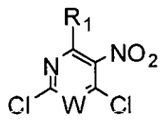
;

tratar el segundo producto de reacción en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula

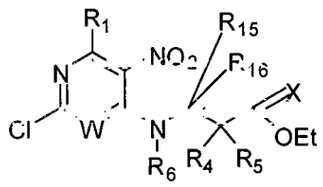


;

hacer reaccionar el tercer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

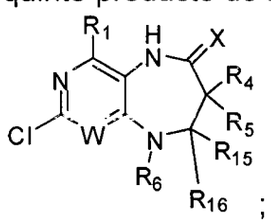


en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula



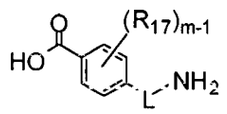
;

tratar el cuarto producto de reacción en condiciones que forman un quinto producto de reacción que tiene la fórmula

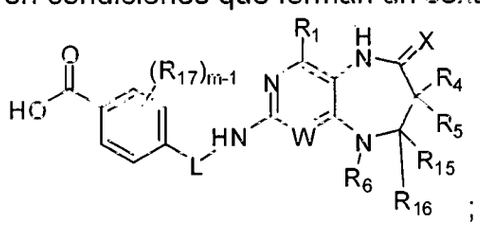


;

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un sexto producto de reacción que tiene la fórmula

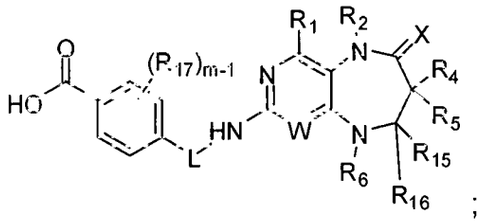


;

hacer reaccionar el sexto producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

R_2-Z_3

en condiciones que forman un séptimo producto de reacción que tiene la fórmula

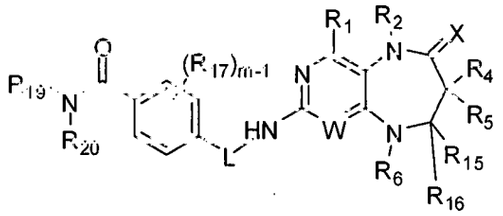


; y

hacer reaccionar el séptimo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

$NHR_{19}R_{20}$

en condiciones que forman un octavo producto de reacción que tiene la fórmula



,

en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_3 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre el anillo y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),

hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquil (C_{1-10})–amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-}

$_{1-10}$), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}),

azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo

(C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{14} y R_{15} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino;

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

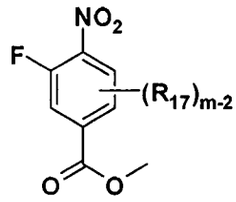
R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),

haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxilo; y

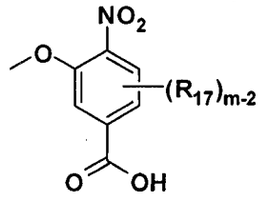
Z_3 es un grupo saliente.

[0166] En otra forma de realización más, los métodos comprenden las etapas de:

tratar un compuesto que tiene la fórmula

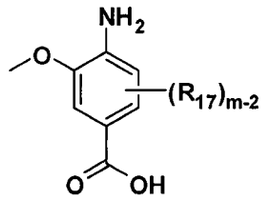


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



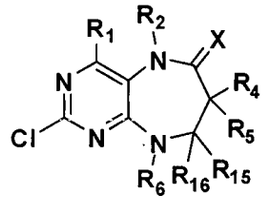
;

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula

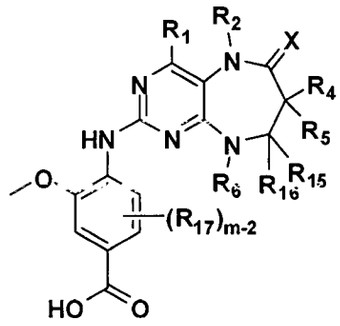


;

hacer reaccionar el segundo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula

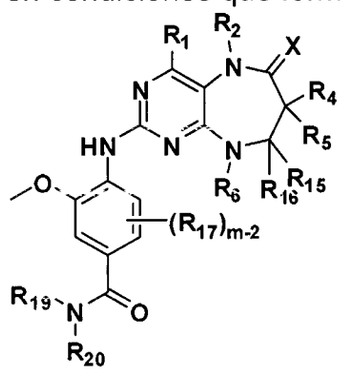


; y

hacer reaccionar el tercer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

$NHR_{19}R_{20}$

en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula



,

en donde

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido,

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{14} y R_{15} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino;

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

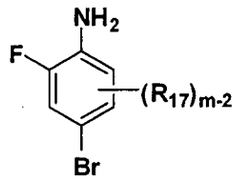
cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),

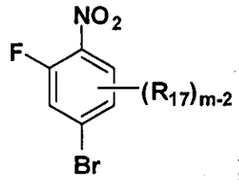
heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0167] En otra forma de realización, los métodos comprenden las etapas de:

tratar un compuesto que tiene la fórmula

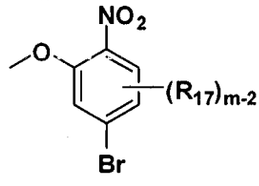


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



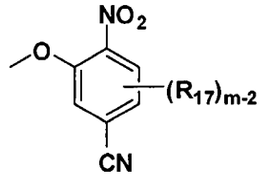
;

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula



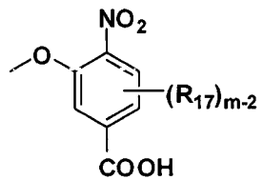
;

tratar el segundo producto de reacción en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula



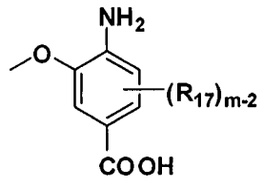
;

tratar el tercer producto de reacción en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula



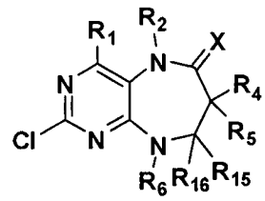
;

tratar el cuarto producto de reacción en condiciones que forman un quinto producto de reacción que tiene la fórmula

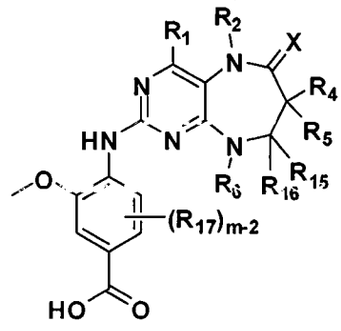


;

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un sexto producto de reacción que tiene la fórmula

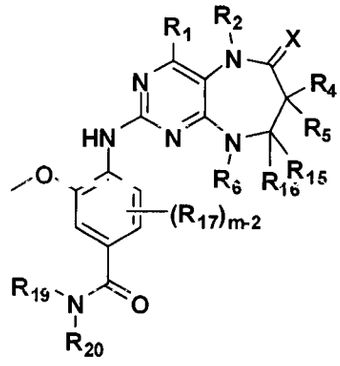


; y

hacer reaccionar el sexto producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

$NHR_{19}R_{20}$

en condiciones que forman un séptimo producto de reacción que tiene la fórmula



en donde

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}),

cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-}

$_{3}$), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{8-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{8-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–

alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{14} y R_{15} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino;

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

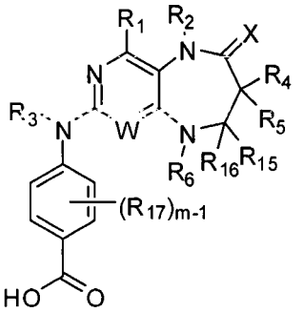
cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino

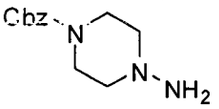
(C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0168] En otra forma de realización más, los métodos comprenden las etapas de:

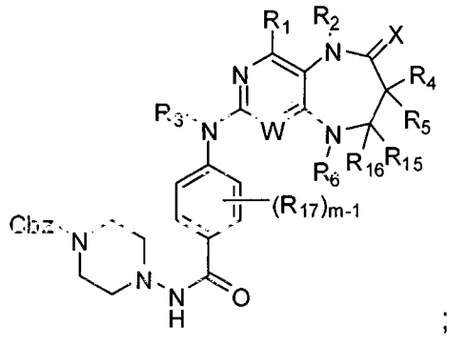
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula

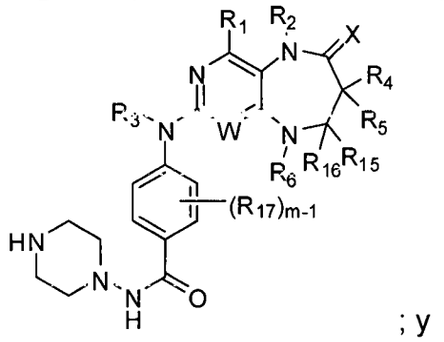


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



;

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula

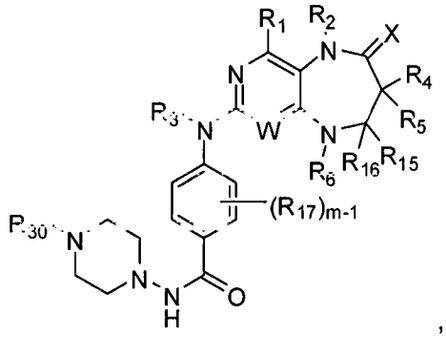


; y

hacer reaccionar el segundo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

R_{30}-Br

en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula



,

en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_3 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo,

amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{14} y R_{15} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino;

m está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5 (entendiéndose que m–1 es m como se definió menos 1);

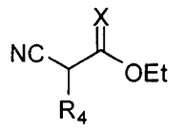
cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}),

bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{30} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi o R_{29} y R_{30} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0169] En una forma de realización más, los métodos comprenden las etapas de:

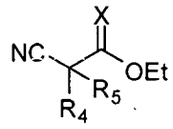
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula

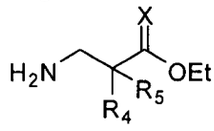
R_5-Z_4

en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



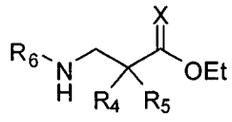
;

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula



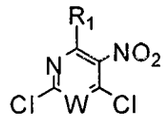
;

tratar el segundo producto de reacción en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula

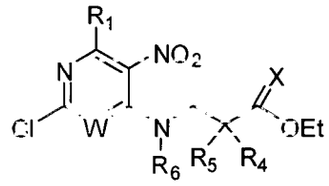


;

hacer reaccionar el tercer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

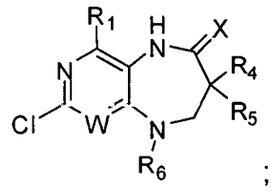


en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula



;

tratar el cuarto producto de reacción en condiciones que forman un quinto producto de reacción que tiene la fórmula

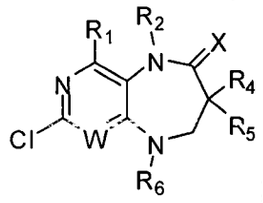


;

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

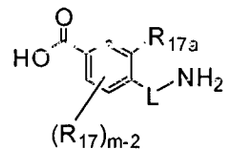
R_2-Z_5

en condiciones que forman un sexto producto de reacción que tiene la fórmula

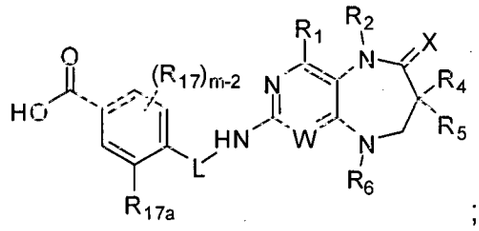


;

hacer reaccionar el sexto producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un séptimo producto de reacción que tiene la fórmula

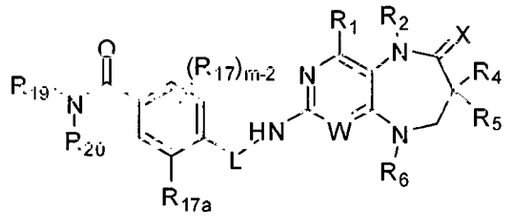


; y

hacer reaccionar el séptimo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

$NHR_{19}R_{20}$

en condiciones que forman un octavo producto de reacción que tiene la fórmula



,

en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre el anillo y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–

alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo

(C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}),

cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, amido, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),

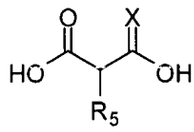
hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxilo; y

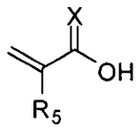
Z_4 y Z_5 son cada uno, de modo independiente, un grupo saliente.

[0170] En otra forma de realización, los métodos comprenden las etapas de:

tratar un compuesto que tiene la fórmula

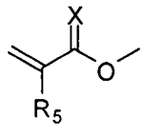


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



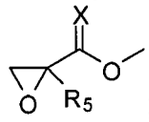
;

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula



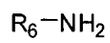
;

tratar el segundo producto de reacción en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula

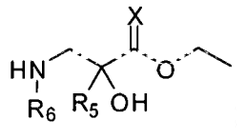


;

hacer reaccionar el tercer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

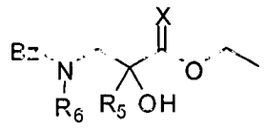


en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula



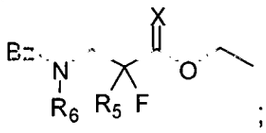
;

tratar el cuarto producto de reacción en condiciones que forman un quinto producto de reacción que tiene la fórmula



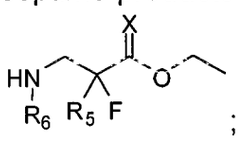
;

tratar el quinto producto de reacción en condiciones que forman un sexto producto de reacción que tiene la fórmula



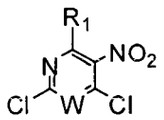
;

tratar el sexto producto de reacción en condiciones que forman un séptimo producto de reacción que tiene la fórmula

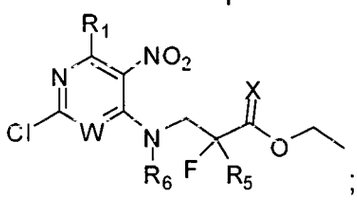


;

hacer reaccionar el séptimo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

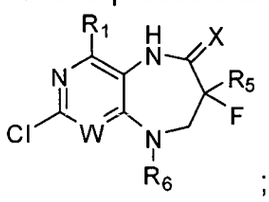


en condiciones que forman un octavo producto de reacción que tiene la fórmula



;

tratar el octavo producto de reacción en condiciones que forman un noveno producto de reacción que tiene la fórmula

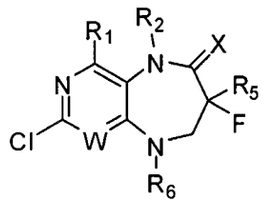


;

hacer reaccionar el noveno producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

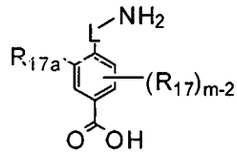
R_2-Z_5

en condiciones que forman un décimo producto de reacción que tiene la fórmula

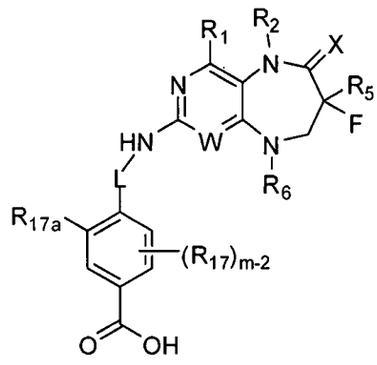


;

hacer reaccionar el décimo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

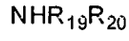


en condiciones que forman un decimoprimer producto de reacción que tiene la fórmula

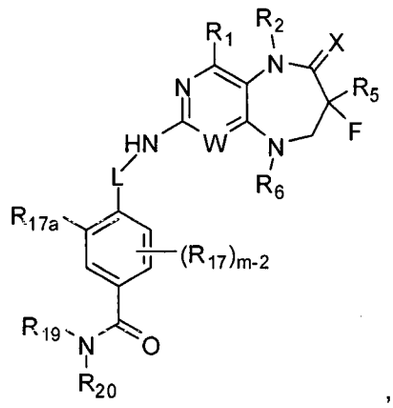


; y

hacer reaccionar el decimoprimer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un duodécimo producto de reacción que tiene la fórmula



en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre el anillo y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo

(C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}),

bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos

R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, amido, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

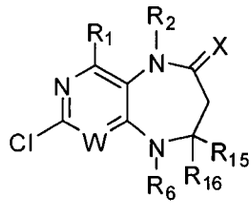
R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),

heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxilo; y

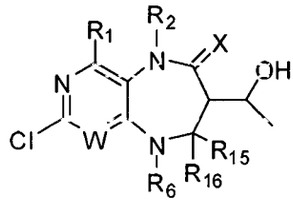
Z_5 es un grupo saliente.

[0171] En otra forma de realización más, los métodos comprenden las etapas de:

tratar un compuesto que tiene la fórmula

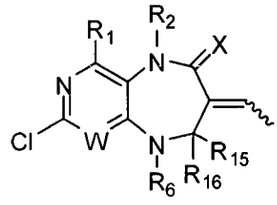


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



;

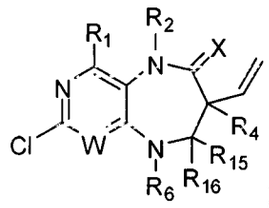
tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula



;

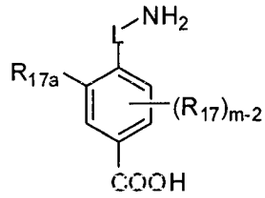
tratar el segundo producto de reacción en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula

220

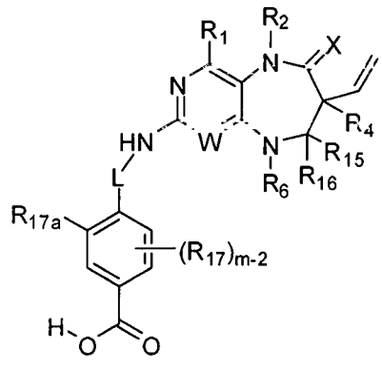


;

hacer reaccionar el tercer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula

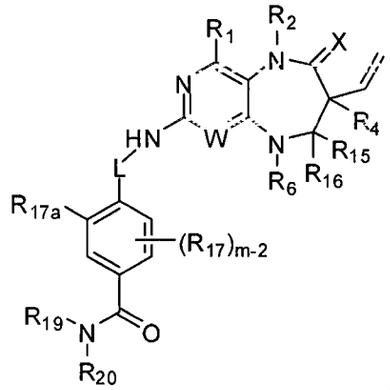


; y

hacer reaccionar el cuarto producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

$NHR_{19}R_{20}$

en condiciones que forman un quinto producto de reacción que tiene la fórmula



,

en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre el anillo y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo

(C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo

(C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{14} y R_{15} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino;

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

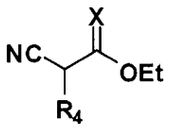
R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, amido, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),

hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

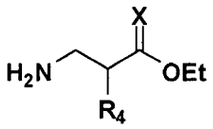
R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

[0172] En otra forma de realización más, los métodos comprenden las etapas de:

tratar un compuesto que tiene la fórmula

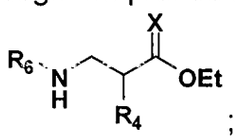


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula



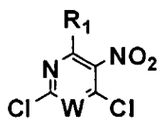
;

tratar el primer producto de reacción en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula

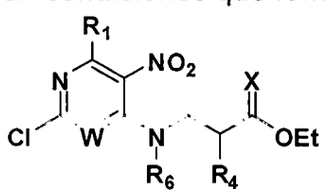


;

hacer reaccionar el segundo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

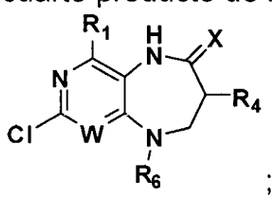


en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula



;

tratar el tercer producto de reacción en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula

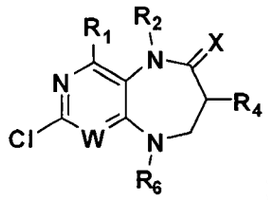


;

hacer reaccionar el cuarto producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

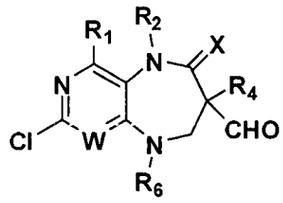
R_2-Z_5

en condiciones que forman un quinto producto de reacción que tiene la fórmula



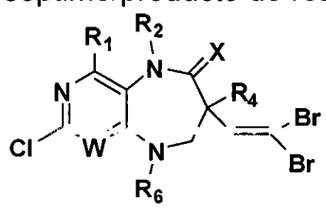
;

tratar el quinto producto de reacción en condiciones que forman un sexto producto de reacción que tiene la fórmula



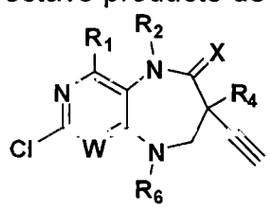
;

tratar el sexto producto de reacción en condiciones que forman un séptimo producto de reacción que tiene la fórmula



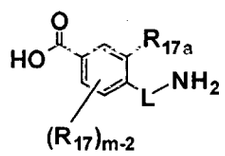
;

tratar el séptimo producto de reacción en condiciones que forman un octavo producto de reacción que tiene la fórmula

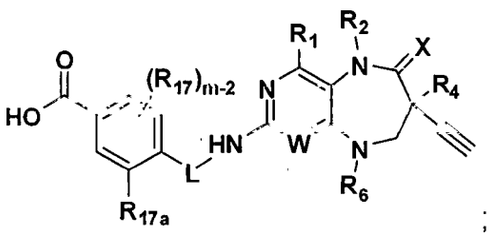


;

hacer reaccionar el octavo producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un noveno producto de reacción que tiene la fórmula

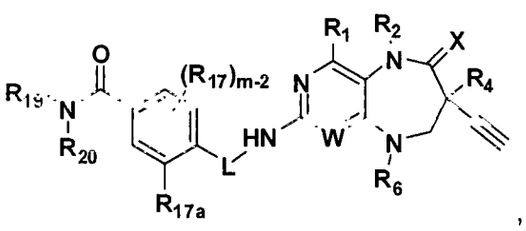


; y

hacer reaccionar el noveno producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

$NHR_{19}R_{20}$

en condiciones que forman un décimo producto de reacción que tiene la fórmula



en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre el anillo y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido,

imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-

$_3$), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo

(C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,

alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, amido, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

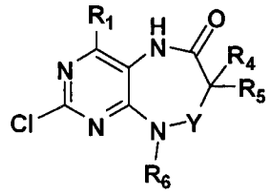
R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no

sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxilo; y

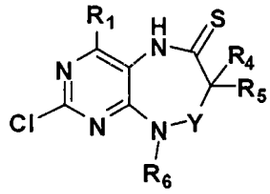
Z_5 es un grupo saliente.

[0173] En otra forma de realización, los métodos comprenden las etapas de:

tratar un compuesto que tiene la fórmula

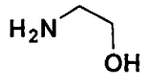


en condiciones que forman un primer producto de reacción que tiene la fórmula

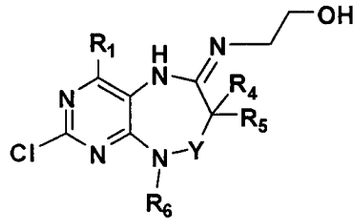


;

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula

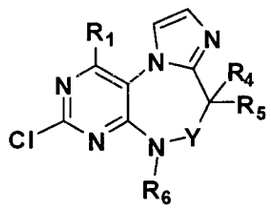


en condiciones que forman un segundo producto de reacción que tiene la fórmula



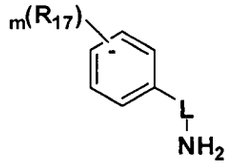
;

tratar el segundo producto de reacción en condiciones que forman un tercer producto de reacción que tiene la fórmula

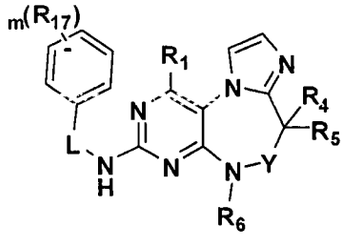


; y

hacer reaccionar el tercer producto de reacción con un compuesto que tiene la fórmula



en condiciones que forman un cuarto producto de reacción que tiene la fórmula



,

en donde

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre el anillo y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-}

$_3$), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),

tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi,

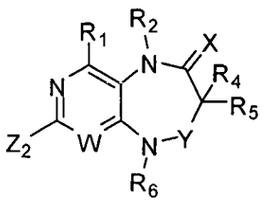
carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, carboniloxi, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0174] En otro más de sus aspectos, la presente invención se refiere a intermediarios que son de utilidad para preparar inhibidores de PLK. En una forma de realización, los intermediarios comprenden



en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido

o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}),

bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}),

heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

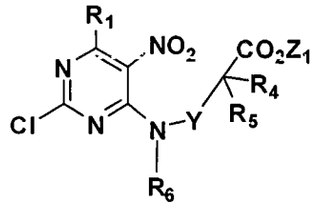
R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}),

cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

Z_2 es un grupo saliente.

[0175] En otra forma de realización, los intermediarios comprenden



en donde

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,

oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9

y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

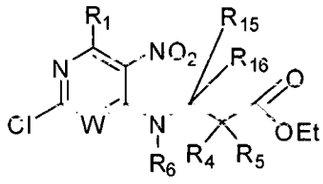
R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}),

cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

Z_1 es un grupo saliente.

[0176] En otra forma de realización más, los intermediarios comprenden



en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

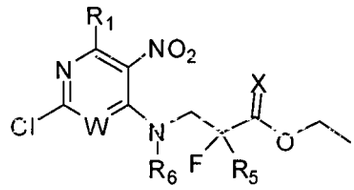
R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{14} y R_{15} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino.

[0177] En otra forma de realización más, los intermediarios comprenden



en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}),

sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

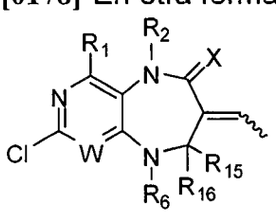
R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo

(C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0178] En otra forma de realización, los intermediarios comprenden



en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

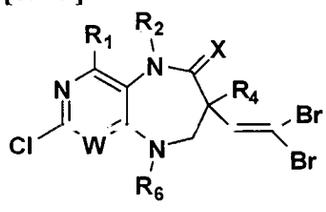
R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}),

tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{15} y R_{16} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{14} y R_{15} se toman juntos con el átomo al que están unidos para formar un grupo carbonilo o imino.

[0179] En otra forma de realización más, los intermediarios comprenden



en donde

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido

257

o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

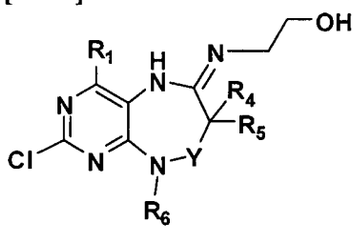
R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo

(C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{8-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0180] En una forma de realización más, los intermediarios comprenden



en donde

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-}

$_3$), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),

tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{8-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi,

carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0181] En una variación de cada una de las formas de realización anteriores, W es N.

[0182] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, X es O.

[0183] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, L es un alquilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, L está ausente.

[0184] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, L es $-CHR_{23}-$; y R_{23} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{8-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0185] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_1 es hidrógeno.

[0186] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_2 está seleccionado del grupo que consiste en

hidrógeno y un alquilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_2 es metilo.

[0187] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_3 es hidrógeno. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_3 es un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_3 está seleccionado del grupo que consiste en grupos hidrolizables, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácidos, residuos de péptidos, o–nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidro–piranilo, difenilfosfinilo, grupos arilsulfonilo, grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi, grupos arilmetoxicarbonilo y grupos halogenetoxicarbonilo.

[0188] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_4 es flúor. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_4 es bromo.

[0189] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, un alquilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido y un alquenilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_5 es un alquenilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_5 es halo. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, en donde R_5 es flúor. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, en donde R_5 es bromo.

[0190] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_6 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-5}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_6 está seleccionado del grupo que consiste en isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cada uno sustituido o no sustituido.

[0191] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores,

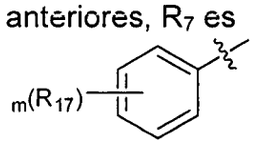
R_6 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-5}) y $-L_1-R_{24}$;

L_1 está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre R_{24} y el anillo al que L_1 está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

R_{24} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0192] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_7 es un heteroarilo (C_{1-10}) sustituido o no sustituido.

[0193] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_7 es

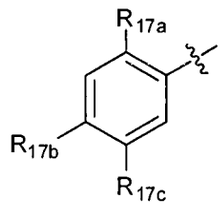


en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amidocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0194] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_7 es



en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

R_{17a}, R_{17b} y R_{17c}, están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi,

hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0195] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido.

[0196] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{15} es hidrógeno. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{15} es un alquilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido.

[0197] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{16} es hidrógeno. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{16} es un alquilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido.

[0198] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, al menos un R_{17} es un alcoxi sustituido o no sustituido.

En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, al menos un R_{17} es metoxi. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, al menos un R_{17} es un halo. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, al menos un R_{17} es flúor.

[0199] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, al menos un R_{17} comprende $-C(O)NR_{25}R_{26}$, en donde R_{25} y R_{26} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{25} y R_{26} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0200] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, al menos un R_{17} comprende $-C(O)OR_{27}$, en donde R_{27} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}),

sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0201] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, m es 2.

[0202] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alcoxi y alquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{17a} es un alcoxi sustituido o no sustituido. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{17a} es metoxi.

[0203] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{17b} comprende $-C(O)NR_{25}R_{26}$, en donde R_{25} y R_{26} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no

sustituido o R_{25} y R_{26} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0204] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{17b} comprende $-C(O)OR_{27}$, en donde R_{27} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0205] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, al menos un R_{17c} es un halo. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, al menos un R_{17c} es flúor.

[0206] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{18} es hidroxi.

[0207] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{19} es hidrógeno. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{19} es un fosfato.

[0208] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{20} está seleccionado del grupo que consiste en

hidrógeno, halo, amino, alquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), azaalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0209] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores,

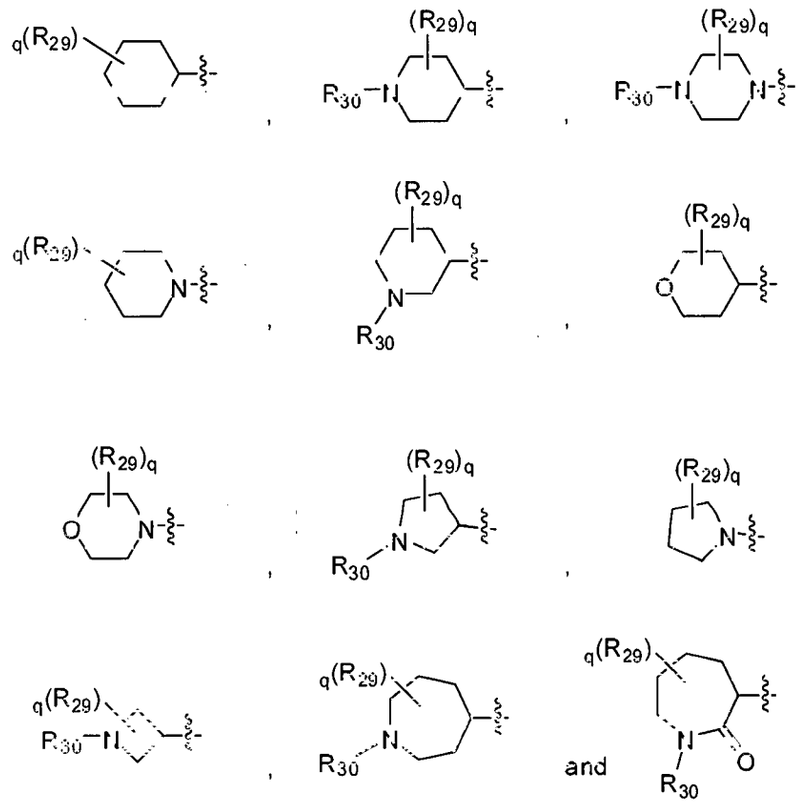
R_{20} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-5}) y $-L_2-R_{28}$;

L_2 está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre R_{28} y el anillo al que está unido L_2, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

R_{28} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0210] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores,

R_{20} está seleccionado del grupo que consiste en



q está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

R_{29} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{29} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{29} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi; y

R_{30} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{30} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi o R_{29} y R_{30} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0211] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{15} y R_{21} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido de 5, 6, 7 u 8 miembros. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{15} y R_{21} se toman juntos para formar una pirrolidina sustituida o no sustituida. En otra

variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, el anillo formado por R_{15} y R_{21} está sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[0212] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{27} es hidroxi.

[0213] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{31} es hidroxi.

[0214] En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{32} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-3}). En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{32} es hidrógeno.

[0215] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{33} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-3}). En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_{33} es hidrógeno.

[0216] En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, Z_1 es halo. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, Z_2 es halo. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, Z_3 es halo. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, Z_4 es halo. En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, Z_5 es halo. En otra variación más de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_7 es un 3–fluoro o 3–cloro–1,4–fenileno opcionalmente sustituido. En otra variación de cada una de las formas de realización anteriores, R_7 es un 3–fluoro o 3–cloro–1,4–fenileno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

[0217] Cabe destacar que los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, éster biohidrolizable, amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, solvato, hidrato o sus profármacos. Por ejemplo, el compuesto opcionalmente comprende un sustituyente que es convertible en vivo en un sustituyente diferente tal como un hidrógeno.

[0218] Cabe destacar también que el compuesto puede estar presente en una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede comprender un único estereoisómero.

[0219] La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones como medicamento.

[0220] Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones en la fabricación de un medicamento para inhibir una quinasa símil Polo.

[0221] Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones en la fabricación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad para el cual una quinasa símil Polo posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad.

[0222] La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones en la fabricación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad para tratar trastornos hiperproliferativos; cáncer; enfermedades inflamatorias; enfermedades autoinmunes; alopecia inducida por agentes quimioterápicos y mucositis; enfermedades cardiovasculares; enfermedades infecciosas virales, bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; enfermedades nefrológicas; enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas; enfermedades de la piel; enfermedades óseas; y la protección de células proliferativas.

[0223] La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones. En una variación particular, la composición es una formulación sólida adaptada para la administración oral. En otra particular variación, la composición es una formulación líquida adaptada para la administración oral. En aún otra variación particular, la composición es un comprimido. En aún otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

[0224] En otro de sus aspectos, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones, en donde la composición está adaptada para la administración por una vía seleccionada del grupo que consiste en oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, por provisión local (por ejemplo por catéter o stent), subcutánea, intraadiposa, intraarticular e intratecal.

[0225] En aún otro de sus aspectos, se provee un kit que comprende un compuesto de cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones; e instrucciones que comprenden una o más formas de información que se seleccionan del grupo que consiste de indicar un estado de enfermedad para el cual se administra la composición, información de almacenamiento de la composición, información sobre dosificación e instrucciones sobre la forma de administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

[0226] En aún otro de sus aspectos, se provee un artículo fabricado que comprende un compuesto de cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones; y materiales de embalaje. En una variación, el material de embalaje comprende un contenedor para contener el compuesto. En una variación particular, el contenedor comprende un rótulo que indica uno o más miembros del grupo que consiste de un estado de enfermedad para el cual se debe administrar el compuesto, información de almacenamiento, información de dosis e/o instrucciones sobre la forma de administrar el compuesto. En otra variación, el artículo fabricado comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

[0227] En otro de sus aspectos, se provee un método terapéutico que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones a un sujeto.

[0228] En otro de sus aspectos, se provee un método para inhibir una quinasa que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones.

[0229] En aún otro de sus aspectos, se provee un método para inhibir una quinasa que comprende causar la presencia de un compuesto de cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones en un sujeto a fin de inhibir la quinasa en vivo.

[0230] En otro de sus aspectos, se provee un método para inhibir una quinasa que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto, que se convierte en vivo en un segundo compuesto, en donde el segundo compuesto inhibe la quinasa en vivo, en donde el segundo compuesto es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones.

[0231] En otro de sus aspectos, se provee un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una quinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, en donde el método comprende causar la presencia de un compuesto de cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

[0232] En aún otro de sus aspectos, se provee un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una quinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, en donde el método comprende administrar un compuesto de cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones a un sujeto, en donde el compuesto está presente

en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

[0233] En otro de sus aspectos, se provee un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una quinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, en donde el método comprende administrar un primer compuesto a un sujeto, que se convierte en vivo en un segundo compuesto, en donde el segundo compuesto inhibe la quinasa en vivo, en donde el segundo compuesto es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las anteriores formas de realización y variaciones.

[0234] En una variación de cada uno de los anteriores métodos, el estado de enfermedad se selecciona del grupo que consiste de trastornos hiperproliferativos; cáncer (por ejemplo, tumores sólidos, leucemias, linfomas, cánceres de pulmón de células no pequeñas y carcinomas esofágicos); enfermedades inflamatorias y autoinmunes (por ejemplo, psoriasis, alopecia; esclerosis múltiple; colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización de heridas); alopecia inducida por agentes quimioterápicos y mucositis; enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, estenosis, arteriosclerosis, reestenosis, y hipertrofia); enfermedades infecciosas virales, bacterianas, fúngicas y/o parasitarias (por ejemplo, infecciones citomegálicas, herpes, hepatitis B y C, sarcoma de Karposi, enfermedades por HIV); enfermedades nefrológicas (por ejemplo, glomerulonefritis); enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas (por ejemplo, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, demencia por sida, enfermedad de Alzheimer, isquemias cerebrales y neurotraumas); enfermedades de la piel (por ejemplo, psoriasis); enfermedades óseas; la protección de células proliferativas (por ejemplo, células del pelo, intestinales,

de la sangre y progenitoras) contra el daño de ADN causado por, tratamiento UV y/o tratamiento citostático.

[0235] En otra variación de cada uno de los métodos anteriores, la quinasa es una proteína tirosina quinasa. En aún otra variación de cada uno de los anteriores métodos, la quinasa es una quinasa símil Polo (PLK). En aún otra variación, la PLK es PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, TTK, FAK y/o AIK

Sales, hidratos y profármacos de inhibidores de quinasas

[0236] Se debe reconocer que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y opcionalmente administrarse en la forma de sales, hidratos y profármacos que son convertidos en vivo en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, está dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención y usarlos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivados de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

[0237] Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos se pueden preparar como sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptables al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptables inorgánico u orgánico, por ejemplo, halohidratos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil– y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Otras sales por adición de ácido de la presente

invención incluyen, sin limitaciones: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno–fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacteriato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2–hidroxietanosulfonato, yoduro, isotionato, iso–butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2–naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3–fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Se debe reconocer que las formas de bases libres generalmente difieren en parte de sus respectivas formas de sales en propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero en otros aspectos las sales son equivalentes a sus respectivas formas de bases libres a los fines de la presente invención.

[0238] Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de ácido libre, se puede preparar una sal por adición de base farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánico u orgánica farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas bases son hidróxidos de are metales alcalinos que incluyen hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N–metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Otras sales de bases de la presente invención incluyen, sin

limitaciones: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y zinc. Las sales de bases orgánicas incluyen, sin limitaciones, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'–dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2–dietilaminoetanol, 2–dimetilaminoetanol, etanolamine, etilendiamina, N–etilmorfolina, N–etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N–metil–D–glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris–(hidroximetil)–metilamina (trometamina). Cabe reconocer que las formas de ácidos libres generalmente difieren en parte de sus respectivas formas de sales en propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero en otros aspectos las sales son equivalentes a sus respectivas formas de ácidos libres a los fines de la presente invención.

[0239] Los N–óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, N–óxidos se pueden preparar al tratar una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta–cloroperoxibenzoico, o similares) en un solvente inorgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0 °C. Alternativamente, los N–óxidos de los compuestos se pueden preparar a partir del N–óxido de un material de inicio adecuado.

[0240] Los derivados profármacos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar al modificar los sustituyentes de los compuestos de la presente invención, que luego son convertidos en vivo en un sustituyente diferente. Cabe destacar que en muchas instancias, los propios profármacos también se incluyen en el alcance del rango de compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los profármacos se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto con un agente carbamilante (por ejemplo, clorhidrato de 1,1–aciloxialquilcarbono, carbonato de para–nitrofenilo, o similares) o un agente acilante. Otros ejemplos de métodos para preparar profármacos se describen en Saulnier et al. (1994), Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985.

[0241] También se pueden preparar derivados protegidos de compuestos de la presente invención. Los ejemplos de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su remoción se pueden encontrar en T. W. Greene, Protecting Groups en Organic Synthesis, 3º edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

[0242] Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar convenientemente, o formar durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente por recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos mezcla, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

[0243] Una "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente, pretende abarcar cualquier compuesto de acuerdo con la presente invención que se utilice en la forma de una de sus sales, especialmente cuando la sal confiere al compuesto mejores propiedades farmacocinéticas, comparado con

la forma libre del compuesto o una sal diferente del compuesto. La forma de sal farmacéuticamente aceptable también puede conferir en principio propiedades farmacocinéticas deseables al compuesto que no posee previamente, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. Un ejemplo de una propiedad farmacocinética que puede ser afectada favorablemente es la forma en la cual el compuesto es transportado a través de las membranas celulares, lo cual a su vez puede afectar en forma directa y positiva la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Si bien la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente la biodisponibilidad, usualmente la solubilidad del compuesto depende de la característica de su forma de sal particular que se utiliza. Un experto en la técnica apreciará que una solución acuosa del compuesto proveerá la absorción más rápida del compuesto en el organismo de un sujeto tratado, mientras que las soluciones y suspensiones lipídicas, así como las formas de dosificación sólidas, darán por resultado una absorción menos rápida del compuesto.

Composiciones que comprenden inhibidores de quinasas

[0244] Se puede usar una amplia variedad de composiciones y métodos de administración en conjunción con los compuestos de la presente invención. Dichas composiciones pueden incluir, además de los compuestos de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales, y otros agentes convencionales farmacéuticamente inactivos. Además, las composiciones pueden incluir agentes activos además de los compuestos de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden incluir compuestos

adicionales de acuerdo con la invención, y/o uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.

[0245] Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semilíquida o sólida, formuladas de manera adecuada para la vía de administración a usar. Para la administración oral, generalmente se usan cápsulas y comprimidos. Para la administración parenteral, generalmente se usa la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado tal como se describe en la presente.

[0246] Las composiciones que comprenden compuestos de la presente invención se pueden administrar o coadministrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, por suministro local (por ejemplo por catéter o stent), subcutánea, intraadiposal, intraarticular o intratecal. Los compuestos y/o composiciones de acuerdo con la invención también se pueden administrar o coadministrar en formas de dosificación de liberación lenta.

[0247] Los inhibidores de quinasas y las composiciones que los comprenden se pueden administrar o coadministrar en cualquier forma de dosificación convencional. Por coadministración en el contexto de la presente invención se entiende el significado de la administración de más de un agente terapéutico, uno de los cuales incluye un inhibidor de quinasa, en el curso de un tratamiento coordinado para obtener un mejor resultado clínico. Dicha coadministración también puede ser coextensiva, es decir, que ocurre durante periodos superpuestos.

[0248] Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica opcionalmente pueden incluir uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección,

solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol o otros solventes sintéticos; agentes antimicrobianos tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); buffer, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o la alcalinidad de la composición, tales como agentes alquilantes o acidificantes o buffer tales como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido cítrico. Las preparaciones parenterales opcionalmente pueden estar incluidas en ampollas, jeringas descartables o viales de dosis única o múltiple preparados de vidrio, plástico u otro material adecuado.

[0249] Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben insuficiente solubilidad, se pueden usar métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, sin limitaciones, el uso de cosolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de agentes tensioactivos tales como TWEEN, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. Los derivados de los compuestos tales como los profármacos de los compuestos también se pueden usar en composiciones farmacéuticas de formulaciones efectivas.

[0250] Luego de mezclar o agregar compuestos de acuerdo con la presente invención a una composición, se puede formar una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la composición obtenida dependerá de numerosos factores, que incluyen el modo de administración pretendido, y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La

concentración efectiva necesaria para aliviar la enfermedad que se trata se puede determinar empíricamente.

[0251] Las composiciones de acuerdo con la presente invención se proveen opcionalmente para la administración a humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para inhaladores, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, de preferencia sus sales de sodio. Los compuestos farmacéuticos terapéuticamente activos y sus derivados generalmente se formulan y se administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiples. Las formas de dosificación unitaria, tal como se usan en la presente, se refieren a unidades físicamente divididas adecuadas para sujetos humanos y animales y embaladas individualmente tal como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen ampollas y jeringas, comprimidos envueltos individualmente o cápsulas. Las formas de dosificación unitaria se pueden administrar en fracciones o sus múltiplos. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas embaladas en un único contenedor para ser administradas en formas de dosificación unitaria dividida. Los ejemplos formas de dosificación múltiple incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de mililitros o litros. En consecuencia, la

forma de dosificación múltiple es una multiplicidad de dosis unitarias que no se separan en embalajes.

[0252] Además de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o carboximetilcelulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como goma acacia, gelatina, glucosa, melazas, polivinilpirrolidina, celulosas y sus derivados, povidona, crospovidonas y otros de dichos aglutinantes conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrable se pueden preparar, por ejemplo, por disolución, dispersión o de otros modo mezclar un compuesto activo tal como se definió antes y opcionales coadyuvantes farmacéuticos en un portador, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares, para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se administra también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes o agentes solubilizantes, agentes buffer de pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaureato de sorbitano, acetato de trietanolamina sódica, oleato de trietanolamina, y otros de dichos agentes. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidas en la técnica, o serán aparentes para los expertos en la técnica; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15º Edición, 1975. La composición o formulación que se administra deberá contener, en cualquier caso, una cantidad suficiente de un inhibidor de la presente invención

para reducir la actividad de quinasa en vivo, y así tratar el estado de enfermedad del sujeto.

[0253] Las formas de dosificación o composiciones opcionalmente pueden comprender uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención en el rango de 0,005% a 100% (peso/peso) con el resto que comprende sustancias adicionales tales como las descritas en la presente. Para la administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable opcionalmente puede comprender cualquiera de uno o más excipientes usados comúnmente, tales como, por ejemplo grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina sódica, talco. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación sostenida, tales como, sin limitaciones, implantes y sistemas de suministro microencapsulados, y polímeros biodegradables, biocompatibles tales como colágeno, vinilacetato de etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para preparar estas formulaciones son conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones opcionalmente pueden contener 0,01%–100% (peso/peso) de uno o más inhibidores de quinasas, opcionalmente 0,1–95%, y opcionalmente 1–95%.

[0254] Las sales, de preferencia sales de sodio, de los inhibidores se pueden preparar con portadores que protegen el compuesto contra la rápida eliminación del organismo, tales como formulaciones de liberación temporal o cubiertas. Las formulaciones también pueden incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones de propiedades deseadas.

Formulaciones para la administración oral

[0255] Las formas de dosificación farmacéuticas orales pueden ser sólidas, geles o líquidos. Los ejemplos de formas de dosificación sólida incluyen, sin limitaciones comprimidos, cápsula, gránulos, y polvos en masa. Los ejemplos más específicos de comprimidos orales incluyen grageas masticables comprimidas y comprimidos que pueden tener cubierta entérica, cubierta de azúcar o cubierta de película. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina blanda o dura. Los gránulos y polvos se pueden proveer en formas no efervescentes o efervescentes. Cada una puede estar combinada con otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.

[0256] En ciertas formas de realización, los compuestos de acuerdo con la presente invención se proveen como formas de dosificación sólidas, de preferencia cápsula o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas y similares opcionalmente pueden contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente desintegrante; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante; y un agente saborizante.

[0257] Los ejemplos de aglutinantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa, y pasta de almidón.

[0258] Los ejemplos de lubricantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico.

[0259] Los ejemplos de diluyentes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol, y fosfato dicálcico.

[0260] Los ejemplos de deslizantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, dióxido de silicio coloidal.

[0261] Los ejemplos de agentes desintegrantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.

[0262] Los ejemplos de agentes colorantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, cualquiera de las tinturas hidrosolubles certificados aprobados FD y C, sus mezclas; y tinturas insolubles en agua FD y C suspendidos en hidrato de aluminio.

[0263] Los ejemplos de agentes edulcorantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina, y cualquier cantidad de sabores secos por aspersión.

[0264] Los ejemplos de agentes saborizantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, saborizantes naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera, tales como, sin limitaciones menta piperina y salicilato de metilo.

[0265] Los ejemplos de agentes humectantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaureato de dietilenglicol y polioxietilenlauriléter.

[0266] Los ejemplos de cubiertas antieméticas que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, ácidos grasos, grasas, ceras, laca, laca amoniacal y acetato–ftalato de celulosa.

[0267] Los ejemplos de cubiertas de película que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato–ftalato de celulosa.

[0268] Si se desea una administración oral, la sal del compuesto puede opcionalmente proveerse en una composición que lo protege del medio ácido del estómago. Por ejemplo, la composición se puede formular en una cubierta entérica que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también se puede formular en combinación con un antiácido u otro de dichos ingredientes.

[0269] Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, opcionalmente también puede comprender un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitaria opcionalmente pueden comprender también diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, las cubiertas de azúcar y otros agentes entéricos.

[0270] Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, rocío, goma de mascar o similares. Un jarabe opcionalmente puede comprender, además de los compuestos activos, azúcar como agente edulcorante y ciertos conservadores, tinturas y colorantes y sabores.

[0271] Los compuestos de la presente invención también se pueden mezclar con otros materiales activos que no deterioran la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores de H2 y diuréticos. Por ejemplo, si se usa un compuesto para tratar asma o hipertensión, se puede usar con otros agentes broncodilatadores y agentes antihipertensivos, respectivamente.

[0272] Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en los comprimidos que comprenden compuestos de la presente invención incluyen, sin limitaciones aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes humectantes. Los comprimidos con cubierta entérica, debido a la cubierta entérica resisten la acción del ácido gástrico y se disuelven o desintegran en el intestino neutro o alcalino. Los comprimidos recubiertos de azúcar pueden ser comprimidos obtenidos por compresión a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos con cubierta de película pueden ser comprimidos obtenidos por compresión que han sido recubiertos con polímeros u otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos de compresión múltiple pueden ser comprimidos obtenidos por compresión preparados en más de un ciclo de compresión que utilizan las sustancias farmacéuticamente aceptables antes mencionadas. Los agentes colorantes también se pueden usar en comprimidos. Los agentes saborizantes y edulcorantes se pueden usar en comprimidos, y son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y grageas.

[0273] Los ejemplos de formas de dosificación orales líquidas que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.

[0274] Los ejemplos de soluciones acuosas que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, elixires y jarabes. Tal como se usan en la presente, los elixires se refieren a preparaciones hidroalcohólicas límpidas edulcoradas. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en elixires

incluyen, sin limitaciones solventes. Los ejemplos particulares de solventes que se pueden usar incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Tal como se usan en la presente, los jarabes se refieren a soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes opcionalmente también pueden comprender un conservador.

[0275] Las emulsiones se refieren a sistemas de dos fases en los cuales un líquido se dispersa en la forma de pequeños glóbulos en otro líquido. Las emulsiones opcionalmente pueden ser emulsiones de aceite en agua o agua en aceite. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en emulsiones incluyen, sin limitaciones líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservadores.

[0276] Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en gránulos no efervescentes que se reconstituyen en una forma de dosificación líquida oral, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

[0277] Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en gránulos efervescentes que se reconstituyen en una forma de dosificación líquida oral, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

[0278] Opcionalmente se pueden usar agentes colorantes y saborizantes en todas las anteriores formas de dosificación.

[0279] Los ejemplos particulares de conservadores que se pueden usar incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.

[0280] Los ejemplos particulares de líquidos no acuosos que se pueden usar en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

[0281] Los ejemplos particulares de agentes emulsionantes que se pueden usar incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y agentes tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitano.

[0282] Los ejemplos particulares de agentes de suspensión que se pueden usar incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, goma Vee y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato sódico y sacarina.

[0283] Los ejemplos particulares de agentes humectantes que se pueden usar incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaureato de dietilenglicol y polioxietilenlauriléter.

[0284] Los ejemplos particulares de ácidos orgánicos que se pueden usar incluyen ácido cítrico y ácido tartárico.

[0285] Las fuentes de dióxido de carbono que se pueden usar en composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de las tinturas hidrosolubles certificados aprobados FD y C, y sus mezclas.

[0286] Los ejemplos particulares de agentes saborizantes que se pueden usar incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor placentero.

[0287] Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, de preferencia se encapsula en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, y su preparación y encapsulación, se describen en las patentes de los Estados Unidos N.° 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad

suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para ser medido fácilmente para la administración.

[0288] Alternativamente, las formulaciones orales líquidas o semisólidas se pueden preparar por disolución o dispersión del compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros de dichos portadores, y encapsular estas soluciones o suspensiones en vainas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las establecidas en las patentes de los Estados Unidos N.º Re 28,819 y 4,358,603.

Inyectables, soluciones y emulsiones

[0289] La presente invención también está dirigida a composiciones diseñadas para administrar los compuestos de la presente invención por administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables se pueden preparar de cualquier forma convencional, por ejemplo como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones.

[0290] Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en conjunción con inyectables de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitaciones agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables también opcionalmente pueden comprender cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes buffer de pH, estabilizantes, mejoradores de la solubilidad y otros de dichos agentes, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaureato de sorbitano, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La

implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de manera tal que se mantenga un nivel de dosificación constante (ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N.° 3,710,795) también se contempla en la presente. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de su naturaleza específica, así como la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

[0291] La administración parenteral de las formulaciones incluye administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para la inyección, productos solubles secos estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en la presente, listos para ser combinados con un solvente justo antes del uso, incluso comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para la inyección, productos insolubles secos estériles listos para ser combinados con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

[0292] Cuando se administran por vía intravenosa, los ejemplos de portadores adecuados incluyen, sin limitaciones solución salina fisiológica o solución salina con buffer fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes tales como glucosa, polietilenglicol, y polipropilenglicol y sus mezclas.

[0293] Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que opcionalmente se pueden usar en preparaciones parenterales incluyen, sin limitaciones vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, buffer, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

[0294] Los ejemplos de vehículos acuosos que opcionalmente se usan incluyen inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección isotónica de dextrosa, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y lactato de Ringer.

[0295] Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que opcionalmente se pueden usar incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní.

[0296] Se pueden añadir agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales, particularmente cuando las preparaciones se embalan en contenedores de dosis múltiples y en consecuencia están diseñadas para ser almacenadas y que se extraigan múltiples alícuotas. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que se pueden usar incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol becílico, clorobutanol, ésteres metílicos y propílicos de ácido p–hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

[0297] Los ejemplos de agentes isotónicos que se pueden usar incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los ejemplos de buffer que se pueden usar incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que se pueden usar incluyen bisulfato de sodio. Los ejemplos de anestésicos locales que se pueden usar incluyen clorhidrato de procaína. Los ejemplos de agentes de suspensión y de dispersión que se pueden usar incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsionantes que se pueden usar incluyen Polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA.

[0298] Los portadores farmacéuticos incluyen también opcionalmente alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e

hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste de pH.

[0299] La concentración de un inhibidor en la formulación parenteral se puede ajustar de manera tal que una inyección administra una cantidad farmacéuticamente efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor y/o la dosis usada dependerán en última instancia de la edad, el peso y la condición del paciente o animal tal como es conocido en la técnica.

[0300] Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se pueden embalar en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, tal como es conocido y puesto en práctica en la técnica.

[0301] Los inyectables se pueden diseñar para administración local y sistémica. Generalmente se formula una dosis terapéuticamente efectiva que contiene una concentración de al menos aproximadamente 0,1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, de preferencia más de 1% p/p del inhibidor de quinasa a los tejidos tratados. El inhibidor se puede administrar de una vez, o se puede dividir en cierta cantidad de dosis más pequeñas que se administran con intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento serán función de la ubicación en la cual se administra la composición por vía parenteral, el portador y otras variables que se pueden determinar empíricamente usando protocolos de prueba conocidos o por extrapolación a partir de datos de pruebas en vivo o en vitro. Cabe destacar que las concentraciones y los valores de dosis también pueden variar con la edad del individuo tratado. También se debe entender que para cualquier sujeto particular, puede ser necesario ajustar los regímenes de dosificación

específicos con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. En consecuencia, los rangos de concentración establecidos en la presente pretenden ser ejemplificativos y no se deben tomar como limitantes del alcance o la puesta en práctica de las formulaciones reivindicadas.

[0302] El inhibidor de quinasa opcionalmente puede ser suspendido en forma micronizada u otra adecuada o se puede derivar para formar un producto activo más soluble o producir un profármaco. La forma de la mezcla obtenida depende de numerosos factores, incluso el modo de administración pretendido y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para aliviar los síntomas del estado de enfermedad y se pueden determinar empíricamente.

Polvos liofilizados

[0303] Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como polvos liofilizados, los cuales se pueden reconstituir para la administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados también se pueden formular como sólidos o geles.

[0304] El polvo liofilizado estéril se puede preparar al disolver el compuesto en una solución de buffer fosfato que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La posterior filtración estéril de la solución, seguida de liofilización en condiciones estándar conocidas por los expertos en l técnica provee la formulación deseada. Brevemente, el polvo liofilizado opcionalmente se puede preparar al disolver dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, aproximadamente 1–20%, de preferencia aproximadamente 5 hasta 15%, en un buffer adecuado, tal como

citrato, fosfato de sodio o potasio u otro de dichos buffer conocidos por los expertos en la técnica, generalmente a pH aproximadamente neutro. Luego se agrega un inhibidor de quinasa a la mezcla obtenida, de preferencia por encima de la temperatura ambiente, con mayor preferencia a aproximadamente 30–35 °C, y se agita hasta disolución. La mezcla obtenida se diluye por agregado de más buffer hasta una concentración deseada. La mezcla obtenida se filtra en forma estéril o se trata para extraer las partículas y asegurar la esterilidad, y se coloca en porciones en viales para la liofilización. Cada vial puede contener una única dosis o dosis múltiples del inhibidor.

Administración tópica

[0305] Los compuestos de la presente invención también ser pueden administrar como mezclas tópicas. Se pueden usar mezclas tópicas para la administración local y sistémica. La mezcla obtenida puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formula como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, rocíos, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para la administración tópica.

[0306] Los inhibidores de quinasas se pueden formular como aerosoles para la aplicación tópica, tales como por inhalación (ver, patentes de los Estados Unidos N.° 4,044,126, 4,414,209, y 4,364,923, que describen aerosoles para la provisión de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para la administración al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como polvo microfino para la insuflación, solo o

en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación generalmente tienen diámetros inferiores a 50 micrones, de preferencia inferiores a 10 micrones.

[0307] Los inhibidores también se pueden formular para la aplicación local o tópica, tal como para la aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tales como en el ojo, en la forma de geles, cremas y lociones y para la aplicación al ojo o para la aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para el suministro transdérmico y también para la administración a los ojos o la mucosa, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del inhibidor de quinasa solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones para otras vías de administración

[0308] Según el estado de enfermedad tratado, también se pueden usar otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos, y administración rectal. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales como se usan en la presente significan cuerpos sólidos para la inserción en el recto que se funden o ablandan a temperatura ambiente para liberar uno o más ingredientes farmacológicamente o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina–gelatina, carbocera, (polioxietilenglicol) y adecuadas mezclas de mono–, di– y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de las diversas bases. Los agentes

para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar por el método de compresión o por moldeado. El peso típico de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g. Los comprimidos y las cápsulas para la administración rectal se pueden fabricar usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que las formulaciones para la administración oral.

Ejemplos de formulaciones

[0309] Los siguientes son ejemplos particulares de formulaciones orales, intravenosas y comprimidos que opcionalmente se pueden usar con compuestos de la presente invención. Cabe destacar que estas formulaciones se pueden variar según el compuesto particular que se usa y la indicación para la cual se usará la formulación.

FORMULACIÓN ORAL

Compuesto de la presente invención	10–100 mg
Ácido cítrico monohidrato	105 mg
Hidróxido de sodio	18 mg
Saborizante	
Agua	csp 100 mL

FORMULACIÓN INTRAVENOSA

Compuesto de la presente invención	0,1–10 mg
Dextrosa monohidrato	csp isotonicidad
Ácido cítrico monohidrato	1,05 mg
Hidróxido de sodio	0,18 mg
Agua para Inyección	csp 1,0 mL

FORMULACIÓN DE COMPRIMIDO

Compuesto de la presente invención	1%
Celulosa microcristalina	73%
Ácido esteárico	25%
Sílice coloidal	1%.

Kits que comprenden inhibidores de quinasas

[0310] La invención también está dirigida a kits y otros artículos fabricados para tratar enfermedades asociadas con quinasas. Cabe destacar que por enfermedades se pretende cubrir todas las condiciones patológicas para las cuales la quinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la condición patológica.

[0311] En una forma de realización, se provee un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado de enfermedad para el cual se debe administrar la composición, información de almacenamiento, información sobre dosis y/o instrucciones sobre la forma de administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un contenedor para alojar

la composición. El kit opcionalmente también puede comprender componentes adicionales tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosificación única o múltiple.

[0312] En otra forma de realización, se provee un artículo fabricado que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un contenedor para alojar la composición. El contenedor opcionalmente puede comprender un rótulo que indique el estado de enfermedad para el cual se debe administrar la composición, información de almacenamiento, información sobre dosis y/o instrucciones sobre la forma de administrar la composición. El kit opcionalmente también puede comprender componentes adicionales tales como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosificación única o múltiple.

[0313] Cabe destacar que el material de embalaje usado en los kits y artículos fabricados de acuerdo con la presente invención puede formar una pluralidad de contenedores divididos tales como un frasco dividido o un paquete de folio dividido. El contenedor puede tener cualquier forma convencional conocida en la técnica, armado de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, un frasco o envase de vidrio o plástico, una bolsa de resellado (por ejemplo, para contener un "rellenado" de comprimidos para colocar en un contenedor diferente), o un paquete de blister con dosis individuales para sacar por presión del paquete de acuerdo con un esquema terapéutico. El contenedor empleado depende de la forma de dosificación exacta que se usa, por ejemplo generalmente no se usa una caja de cartón convencional para sostener una suspensión líquida. Es posible que se use más

de un contenedor juntos en un único paquete, para comercializar una única forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco que a su vez está contenido en una caja. Generalmente, el kit incluye direcciones para la administración de los distintos componentes. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los distintos componentes de preferencia se administran en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), con diferentes intervalos de dosis, o cuando el médico tratante desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

[0314] Un ejemplo particular de un kit de acuerdo con la presente invención es el denominado paquete blister. Los paquetes blister son bien conocidos en la industria del embalaje y se usan ampliamente para el embalaje de formas de dosificación farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes blister generalmente consisten de una hoja de material relativamente rígido cubierto con un folio, de preferencia de material plástico transparente. Durante el proceso de embalaje se forman recesos en el folio de plástico. Los recesos tienen el tamaño y la forma de cada comprimido o cápsula que se va a embalar o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsula que se embalan. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los recesos en consecuencia y la lámina de material relativamente rígido se sella contra el folio plástico en la cara del folio opuesta a la dirección en la cual se formaron los recesos. Como consecuencia, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, según se desee, en los recesos entre el folio de plástico y la lámina. De preferencia, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden retirar del paquete blister al aplicar presión manualmente sobre el

receso, por lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del receso. El comprimido o cápsula luego se retira a través de dicha abertura.

[0315] Otra forma de realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una por vez en el orden de su uso pretendido. De preferencia, el dispensado está equipado con un ayuda memoria, a fin de facilitar el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicho ayuda memoria es un contador mecánico que indica la cantidad de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho ayuda memoria es una memoria en microchip operado con baterías, acoplado con un lector de cristal líquido, o señal recordatoria audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se tomó la última dosis diaria y/o recuerda cuando se debe tomar la próxima dosis.

Dosis, huésped y seguridad

[0316] Los compuestos de la presente invención son estables y ser pueden usar en forma segura. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PLK para diversos sujetos (por ejemplo, humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos). La dosis óptima puede variar según condiciones tales como, por ejemplo, el tipo de sujeto, el peso corporal del sujeto, la vía de administración, y propiedades específicas del compuesto particular usado. En general, la dosis diaria para la administración oral a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a 1000 mg, aproximadamente 3 a 300 mg, o aproximadamente 10 a 200 mg. Se apreciará que la dosis diaria se puede dar en una administración única o en múltiples (por ejemplo, 2 o 3) porciones por día.

Terapias de combinación

[0317] Una amplia variedad de agentes terapéuticos puede tener efecto terapéutico aditivo o sinérgico con los inhibidores de quinasas de acuerdo con la presente invención. Las terapias de combinación que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con uno o más de otros agentes terapéuticos se pueden usar, por ejemplo, para: 1) mejorar el efecto terapéuticos de uno o más compuestos de la presente invención y/o de uno o más de otros agentes terapéuticos; 2) reducir los efectos secundarios exhibidos por uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más de otros agentes terapéuticos; y/o 3) reducir la dosis efectiva de uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, dichos otros agentes terapéuticos se pueden combinar en forma aditiva o sinérgica con los inhibidores de quinasas para inhibir el crecimiento indeseado de las células, tales como el crecimiento celular inadecuado que da por resultado condiciones benignas no deseadas o crecimiento tumoral.

[0318] En una forma de realización, se provee un método para tratar un estado de enfermedad proliferativo que comprende tratar las células con un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con un agente antiproliferativo, en donde las células son tratadas con el compuesto de acuerdo con la presente invención antes, al mismo tiempo, y/o después de que las células son tratadas con el agente antiproliferativo, referido en la presente como terapia de combinación. Cabe destacar que el tratamiento de un agente antes que otro se refiere como terapia en secuencia, incluso si los agentes también se administran juntos. Cabe destacar que la terapia de combinación pretende cubrir cuando los agentes se administran antes o después del otro

(terapia en secuencia) así como cuando los agentes se administran al mismo tiempo.

[0319] Los ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con inhibidores de quinasas incluyen, sin limitaciones, agentes anticáncer, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, y agentes biológicos.

[0320] Los agentes alquilantes son compuestos polifuncionales que tiene capacidad para sustituir grupos alquilo por iones hidrógeno. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, sin limitaciones, biscloroetilaminas (mostazas nitrogenadas, por ejemplo clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo tiotepa), sulfonatos de alquilalcona (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina y procarbazina), compuestos de platino (carboplastina y cisplatino). Estos compuestos reaccionan con grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfihidrilo, carboxilo e imidazol. En condiciones fisiológicas, estos fármacos se ionizan y producen iones con carga positiva que se adosan a ácidos nucleicos susceptibles y proteínas, lo cual conduce a la detención del ciclo celular y/o la muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de quinasa y un agente alquilante puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

[0321] Los agentes antibióticos son un grupo de fármacos que son producidos de manera similar a los antibióticos como modificación de productos naturales. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen, sin limitaciones, antraciclinas (por ejemplo doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y

antracenodiona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular al dirigirse a diferentes componentes celulares. Por ejemplo, en general se cree que las antraciclinas interfieren con la acción de ADN–topoisomerasa II en las regiones del ADN activo en la transcripción, lo cual conduce a escisiones de la cadena de ADN. En general se cree que la bleomicina quela el hierro y forma un complejo activado que luego se une a bases de ADN, causando escisiones de la cadena y muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de quinasa y un agente antibiótico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

[0322] Los agentes antimetabólicos son un grupo de fármacos que interfiere con los procesos metabólicos vitales para la fisiología y la proliferación de las células cancerosas. Las células cancerosas con activa proliferación requieren la síntesis continua de grandes cantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, y otros constituyentes celulares vitales. Muchos de los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleósidos de purina o pirimidina o inhiben las enzimas de la replicación de ADN. Algunos antimetabolitos también interfieren en la síntesis de ribonucleósideo y ARN y/o también en el metabolismo de aminoácidos y la síntesis de proteínas. Al interferir en la síntesis de constituyentes celulares vitales, los antimetabolitos pueden retrasar o detener el crecimiento de las células cancerosas. Los ejemplos de agentes antimetabólicos incluyen, sin limitaciones, fluorouracilo (5–FU), floxuridina (5–FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6–TG), mercaptopurina (6–MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2–CDA), asparaginasa y gemcitabina. La terapia de combinación

que incluye un inhibidor de quinasa y un agente antimetabólico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

[0323] Los agentes hormonales son un grupo de fármacos que regulan el crecimiento y el desarrollo de sus órganos blanco. La mayoría de los agentes hormonales son esteroides sexuales y sus derivados y análogos, tales como estrógenos, andrógenos, y progestágenos. Estos agentes hormonales pueden servir como antagonistas de receptores de los esteroides sexuales para regular hacia abajo la expresión y transcripción de genes de receptor vitales. Los ejemplos de dichos agentes hormonales son estrógenos sintéticos (por ejemplo dietilstibestrol), antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida, flutamida), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), ketoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol y mifepristona. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de quinasa y un agente hormonal puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

[0324] Los agentes derivados de plantas son un grupo de fármacos que deriva de plantas o se modifica sobre la base de la estructura molecular de los agentes. Los ejemplos de agentes derivados de plantas incluyen, sin limitaciones, alcaloides de vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP–16) y tenipósido (VM–26)), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de plantas generalmente actúan como agentes antimitóticos que se fijan a la tubulina e inhiben la mitosis. Se cree que las podofilotoxinas tales como etopósido interfieren con la síntesis de ADN al interactuar con

topoisomerasa II, lo cual conduce a la escisión de la cadena de ADN. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de quinasa y un agente derivado de plantas puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

[0325] Los agentes biológicos son un grupo de biomoléculas que inducen la regresión de cáncer/tumores cuando se usan solos o en combinación con quimioterapia y/o radioterapia. Los ejemplos de agentes biológicos incluyen, sin limitaciones, proteínas inmunomoduladoras tales como citoquinas, anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, genes supresores de tumor, y vacunas contra cáncer. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de quinasa y un agente biológico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre cáncer, mejorar la respuesta inmune del paciente a las señales tumorogénicas, y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

[0326] Las citoquinas poseen profunda actividad inmunomoduladora. Se ha demostrado que algunas citoquinas tales como interleuquina–2 (IL–2; aldesleuquina) e interferón tienen actividad antitumoral y han sido aprobados para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastático de células renales y melanoma maligno metastático. IL–2 es un factor de crecimiento de células T que es central para las respuestas inmunes mediadas por células T. Se cree que los efectos tumorales selectivos de IL–2 en algunos pacientes es el resultado de una respuesta inmune celular que discrimina entre lo propio y lo no propio. Los ejemplos de interleuquinas que se pueden usar en conjunción con un inhibidor de quinasa incluyen, sin limitaciones, interleuquina 2 (IL–2), interleuquina 4 (IL–4), interleuquina 12 (IL–12).

[0327] El interferón incluye más de 23 subtipos relacionados con actividades superpuestas, todos los subtipos de IFN se incluyen en el alcance de la presente invención. Se ha demostrado que IFN tiene actividad contra muchas enfermedades malignas sólidas y hematológicas, en donde estas últimas son particularmente sensibles.

[0328] Otras citoquinas que se pueden usar en conjunción con un inhibidor de quinasa incluyen las citoquinas que ejercen profundos efectos sobre la hematopoyesis y las funciones inmunes. Los ejemplos de dichas citoquinas incluyen, sin limitaciones eritropoyetina, CSF de granulocitos (filgrastina), y CSF de granulocitos, macrófagos (sargramostim). Estas citoquinas se pueden usar en conjunción con un inhibidor de quinasa para reducir la toxicidad mielopoyética inducida por la quimioterapia.

[0329] Otros agentes inmunomoduladores distintos de las citoquinas también se pueden usar en conjunción con un inhibidor de quinasa para inhibir el crecimiento celular anormal. Los ejemplos de dichos agentes inmunomoduladores incluyen, sin limitaciones bacilo de Calmette–Guerin, levamisol, y octreotido, un octapéptido de acción prolongada que simula los efectos de la hormona natural somatostatina.

[0330] Los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales son anticuerpos generados contra antígenos expresados por los tumores, de preferencia antígenos específicos de tumor. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal HERCEPTIN® (Trastruzumab) se genera contra receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que se sobreexpresa en algunos tumores de mama que incluyen el cáncer de mama metastático. La sobreexpresión de la proteína HER2 se asocia con enfermedad más agresiva y peor pronóstico en la clínica. HERCEPTIN® se usa como agente único para el

tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático cuyo tumor expresa la proteína HER2. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de quinasa y HERCEPTIN® puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre los tumores, especialmente en cánceres metastáticos.

[0331] Otro ejemplo de anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales es RITUXAN® (Rituximab) generado contra CD20 en células de linfoma y selectivamente elimina células B normales y malignas $CD20^+$ pre–B y B maduras. RITUXAN® se usa como agente único para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin recidivo o refractario de grado bajo o folicular, CD20+, de células B. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de quinasa y RITUXAN® puede tener efectos terapéuticos sinérgicos no sólo sobre linfoma, sino también sobre otras formas o tipos de tumores malignos.

[0332] Los genes supresores de tumor son genes que actúan para inhibir el crecimiento celular y los ciclos de división, por lo que previenen el desarrollo de neoplasias. Las mutaciones de los genes supresores de tumor hacen que la célula ignore uno o más de los componentes de la red de señales inhibidoras, supere los puntos de control del ciclo celular y resulte en una mayor tasa de crecimiento celular incontrolado–cáncer. Los ejemplos de genes supresores de tumor incluyen, sin limitaciones, DPC–4, NF–1, NF–2, RB, p53, WT1, BRCA1 y BRCA2.

[0333] DPC–4 interviene cáncer pancreático y participa en una vía citoplasmática que inhibe la división celular. NF–1 codifica una proteína que inhibe Ras, una proteína inhibidora citoplasmática. NF–1 interviene en neurofibromas y feocromocitomas del sistema nervioso y la leucemia mieloide. NF–2 codifica una proteína nuclear que interviene en meningioma, schwanoma,

y ependimoma del sistema nervioso. RB codifica la proteína pRB, una proteína nuclear que es un importante inhibidor del ciclo celular. RB interviene en retinoblastoma así como cáncer de hueso, vejiga, pulmón de células pequeñas y mama. P53 codifica la proteína p53 que regula la división celular y puede inducir apoptosis. La mutación y/o inacción de p53 se encuentra en un amplio rango de cánceres. WT1 interviene en el tumor de Wilms de los riñones. BRCA1 interviene en cáncer de mama y de ovario, y BRCA2 interviene en cáncer de mama. El supresor de tumor puede ser transferido al interior de la célula tumoral, donde ejerce sus funciones de supresor de tumor. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de quinasa y un supresor de tumor puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en pacientes que padecen diversas formas de cáncer.

[0334] Las vacunas contra cáncer son un grupo de agentes que inducen la respuesta inmune específica del organismo contra los tumores. La mayoría de las vacunas contra cáncer en investigación y desarrollo y los estudios clínicos son antígenos asociados a tumor (TAA). Los TAA son estructuras (es decir proteínas, enzimas o hidratos de carbono) que están presentes en las células tumorales y relativamente ausentes o disminuidas en las células normales. En virtud de ser bastante singulares para las células tumorales, los TAA proveen objetivos para que el sistema inmune pueda reconocerlos y cause su destrucción. Los ejemplos de TAA incluyen, sin limitaciones gangliósidos (GM2), antígeno específico de próstata (PSA), alfa–fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo cáncer de mama, pulmón, estómago y páncreas), antígenos asociados con melanoma (MART–1, gp100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos de papilomavirus E6 y E7, células enteras o

porciones/lisados de células tumorales autólogas y células tumorales alogénicas.

[0335] Se puede usar un coadyuvante para aumentar la respuesta inmune a TAA. Los ejemplos de coadyuvantes incluyen, sin limitaciones, bacilo de Calmette–Guerin (BCG), lipopolisacáridos de endotoxinas, hemocianina de lapa (GKLH), interleuquina–2 (IL–2), factor estimulador de colonias de granulocitos–macrófagos (GM–CSF) y citoxano, un agente quimioterápico que se cree reduce la supresión inducida por tumor cuando se da en dosis bajas.

EJEMPLOS

Preparación de inhibidores de quinasas

[0336] Se pueden desarrollar diversos métodos para sintetizar los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos representativos para sintetizar estos compuestos se proveen en los Ejemplos. Cabe destacar, sin embargo, que los compuestos de la presente invención también se pueden sintetizar por otras vías de síntesis que puedan ser diseñados por otros.

[0337] Se reconocerá fácilmente que ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención tienen átomos con enlaces con otros átomos que confieren una particular estereoquímica al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden dar por resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (es decir, enantiómeros y diastereómeros). A menos que se especifique una particular estereoquímica, la citación de un compuesto pretende abarcar todos los diferentes estereoisómeros posibles.

[0338] Se conocen diversos métodos para separar mezclas de diferentes estereoisómeros en la técnica. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una

mezcla racémica de un compuesto con un agente de resolución óptimamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos. Los diastereómeros luego se pueden separar a fin de recuperar los enantiómeros óptimamente puros. Los complejos disociables también se pueden usar para resolver enantiómeros (por ejemplo, sales cristalinas de diastereoisómeros). Los diastereómeros generalmente tienen propiedades físicas suficientemente diferenciadas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar con facilidad aprovechando estas diferencias. Por ejemplo, por lo general, los diastereómeros se pueden separar por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. Una descripción más detallada de las técnicas que se pueden usar para resolver estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica se pueden hallar en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates y Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

[0339] Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden preparar como sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se puede preparar una sal por adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto al hacer reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y las bases inorgánicas y orgánicas adecuadas para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se establecen en la sección de definiciones de la presente solicitud. Alternativamente, las formas de sales

de los compuestos se pueden preparar usando sales de los materiales de inicio o intermediarios.

[0340] Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos se pueden preparar a partir de la correspondiente sal por adición de base o forma de sal por adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto en una forma de sal por adición de ácido se puede convertir en la correspondiente base libre al tratarlo con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto en una forma de sal por adición de base se puede convertir en el correspondiente ácido libre al tratarlo con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

[0341] Los N–óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los N–óxidos se pueden preparar al tratar una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta–cloroperoxibenzoico, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0 °C. Alternativamente, los N–óxidos de los compuestos se pueden preparar a partir del N–óxido de un material de inicio adecuado.

[0342] Los compuestos en una forma no oxidada se pueden preparar a partir de N–óxidos de compuestos por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfino, borhidruro de litio, borhidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a 0 a 80 °C.

[0343] Los derivados de profármacos de los compuestos se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, para ulteriores detalles ver Saulnier et al.(1994), Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos adecuados se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto no derivado con un agente carbamilante adecuado (por ejemplo, clorhidrato de 1,1–aciloxialquilcarbono, carbonato de para–nitrofenilo, o similares).

[0344] Los derivados protegidos de los compuestos se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su remoción se puede hallar en T.W. Greene, Protecting Groups en Organic Synthesis, 3° edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

[0345] Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar convenientemente, o formar durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente por recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

[0346] Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución óptimamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereómeros y recuperar el enantiómero óptimamente puro. Si bien la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo usando derivados covalentes diastereoméricos de los compuestos, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales cristalinas diastereoisoméricas). Los

diastereómeros tienen propiedades físicas diferenciadas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar por cromatografía o, de preferencia, por técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. Luego se recupera el enantiómero óptimamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no cause racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica se puede hallar en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates y Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

[0347] Tal como se usan en la presente, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos concuerdan con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, Journal of the American Chemical Society o Journal of Biological Chemistry. En general se usan las abreviaciones estándar de letra única o de tres letras para designar los residuos de aminoácidos, los cuales se presume que está en configuración L, a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de inicio se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin ulterior purificación. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaciones en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva:

µL (microlitros)	Ac (acetilo)
atm (atmósfera)	ATP (Adenosina Trifofatasa)
BOC (ter–butiloxicarbonilo)	BOP (cloruro de bis(2–oxo–3–oxazolidinil)fosfínico)
BSA (Albúmina sérica bovina)	CBZ (benciloxicarbonilo)

320

CDI (1,1–carbonildiimidazol)	DCC (diciclohexilcarbodiimida)
DCE (dicloroetano)	DCM (diclorometano)
DMAP (4–dimetilaminopiridina)	DME (1,2–dimetoxietano)
DMF (N,N–dimetilformamida)	DMPU (N,N'–dimetilpropilenurea)
DMSO (dimetilsulfóxido)	EDCI (clorhidrato de etilcarbodiimida)
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético)	Et (etilo)
Et_2O (éter dietílico)	EtOAc (acetato de etilo)
FMOC (9–fluorenilmetoxicarbonilo)	g (gramos)
h (horas)	HOAc o AcOH (ácido acético)
HOBT (1–hidroxibenzotriazol)	HOSu (N–hidroxisuccinimida)
HPLC (cromatografía líquida de alta presión)	Hz (Hertz)
i.v. (intravenoso)	IBCF (cloroformiato de isobutilo)
i–PrOH (isopropanol)	L (litros)
M (molar)	mCPBA (ácido meta–cloroperbenzoico)
Me (metilo)	MeOH (metanol)
mg (miligramos)	MHz (megahertz)
min (minutos)	mL (mililitros)
mM (milimolar)	mmol (milimoles)
mol (moles)	MOPS (ácido morfolinpropansulfónico)
mp (punto de fusión)	NaOAc (acetato de sodio)
OMe (metoxi)	psi (libras por pulgada cuadrada)
RP (fase inversa)	RT (temperatura ambiente)

SPA (ensayo de proximidad de centello)	TBAF (fluoruro de tetra–n–butilamonio)
TBS (t–butildimetilsililo)	tBu (ter–butilo)
TEA (trietilamina)	TFA (ácido trifluoroacético)
TFAA (anhídrido trifluoroacético)	THF (tetrahidrofurano)
TIPS (triisopropilsililo)	TLC (cromatografía de capa fina)
TMS (trimetilsililo)	TMSE (2–(trimetilsilil)etilo
Tr (tiempo de retención)	

[0348] Todas las referencias a éter o Et_2O son a éter dietílico; y salmuera se refiere a solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se conducen en atmósfera inerte a RT, a menos que se indique otra cosa.

[0349] Los espectros de ^1H RMN se registraron con un Bruker Avance 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de Hertz (Hz). Los patrones de división describen aparentes multiplicidades y se designan como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

[0350] Los espectros de masa de baja resolución (MS) y los datos de pureza del compuesto se adquirieron de un sistema de cuadrupolo único Waters ZQ LC/MS equipado con fuente de ionización de electrorrociado (ESI), un detector UV (220 y 254 nm), y un detector de dispersión evaporadora de la luz (ELSD). Se realizó cromatografía de capa fina en placas de gel de sílice de 0,25 mm de E. Merck (60F–254), visualizadas con luz UV, 5% de ácido fosfomolíbdico

etanólico, ninhidrina o solución de p–anisaldehído. Se realizó cromatografía flash en columna en gel de sílice (malla 230–400, Merck).

[0351] Los materiales de inicio y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o se pueden preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, según procedimientos descritos en referencias estándar tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1–17, John Wiley y Sons, Nueva York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1–5 y sups., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1–40, John Wiley y Sons, Nueva York, NY, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4º ed., John Wiley y Sons, Nueva York, NY; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Nueva York, 1989.

[0352] La descripción total de todos los documentos citados en la presente solicitud se incorporan en la presente por referencia.

Esquemas de síntesis para los compuestos de la presente invención

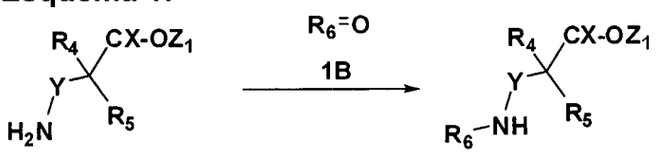
[0353] Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas de reacción que se muestran a continuación. Otros esquemas de reacción pueden ser representados fácilmente por los expertos en la técnica. También se debe apreciar que se pueden variar una variedad de diferentes solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción para optimizar el rendimiento de las reacciones.

[0354] En las reacciones descritas en adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se desean en el producto final, a fin de evitar su

participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplos ver T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups en Organic Chemistry" John Wiley y Sons, 1991.

[0355] Las vías de síntesis generales para producir compuestos de la presente invención se muestran en los siguientes esquemas.

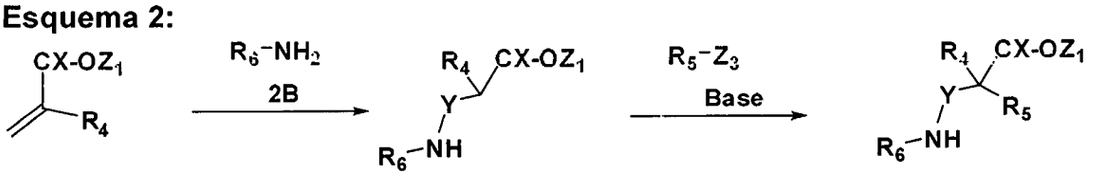
Esquema 1:



1A C (Y= -CH_2-)

[0356] Haciendo referencia al Esquema 1, el compuesto C se obtiene por aminación reductiva del compuesto 1B por medio del compuesto 1A usando, por ejemplo, triacetoxiborhidruro de sodio o cianoborhidruro de sodio. En formas de realización particulares, Z_1 es Me o Et; R_6 es ciclopentilo, isopropilo o un puente de alquilo de 2–6 miembros con R_2 o R_3 de Y; y R_2 y R_3 de Y son cada uno, de modo independiente, H, Me, Et o un puente de alquilo de 2–6 miembros. En otras formas de realización particulares, el compuesto 1B es ciclopentanona, ciclohexanona o cetona.

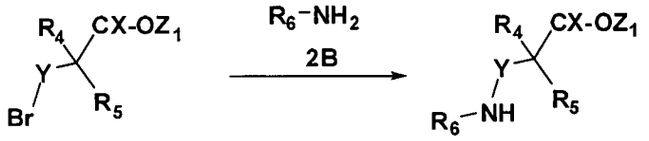
Esquema 2:



2A Y= -CH_2- C (Y= -CH_2-)

[0357] Haciendo referencia al Esquema 2, el compuesto C se prepara por adición de Michael del compuesto 2A (es decir, acrilato de etilo) con el compuesto 2B (es decir, ciclopropilamina o ciclopentilamina) seguido de alquilación con R_5–Z_3.

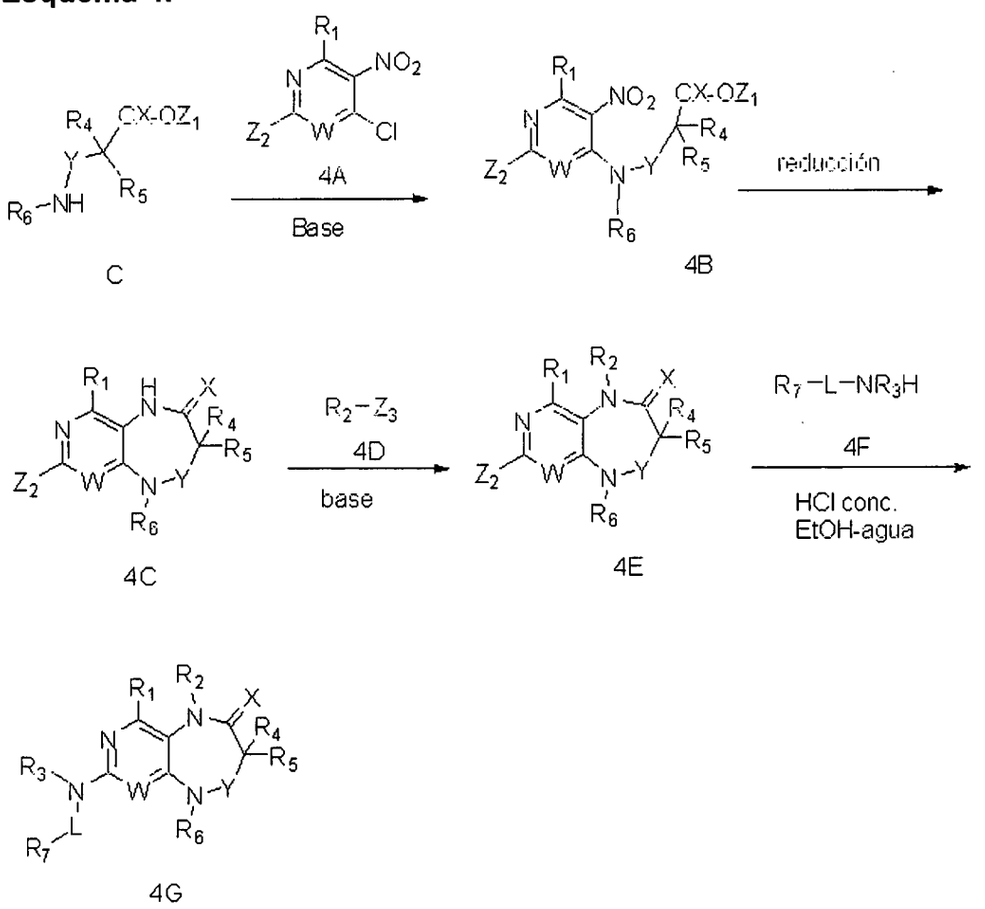
Esquema 3:



3A C (Y= -CH_2-)

[0358] Haciendo referencia al Esquema 3, el compuesto 3A se convierte en el compuesto C usando el compuesto 3B (es decir, ciclopropilamina o ciclopentilamina) en presencia de una base (es decir, K_2CO_3) y yoduro de sodio.

Esquema 4:

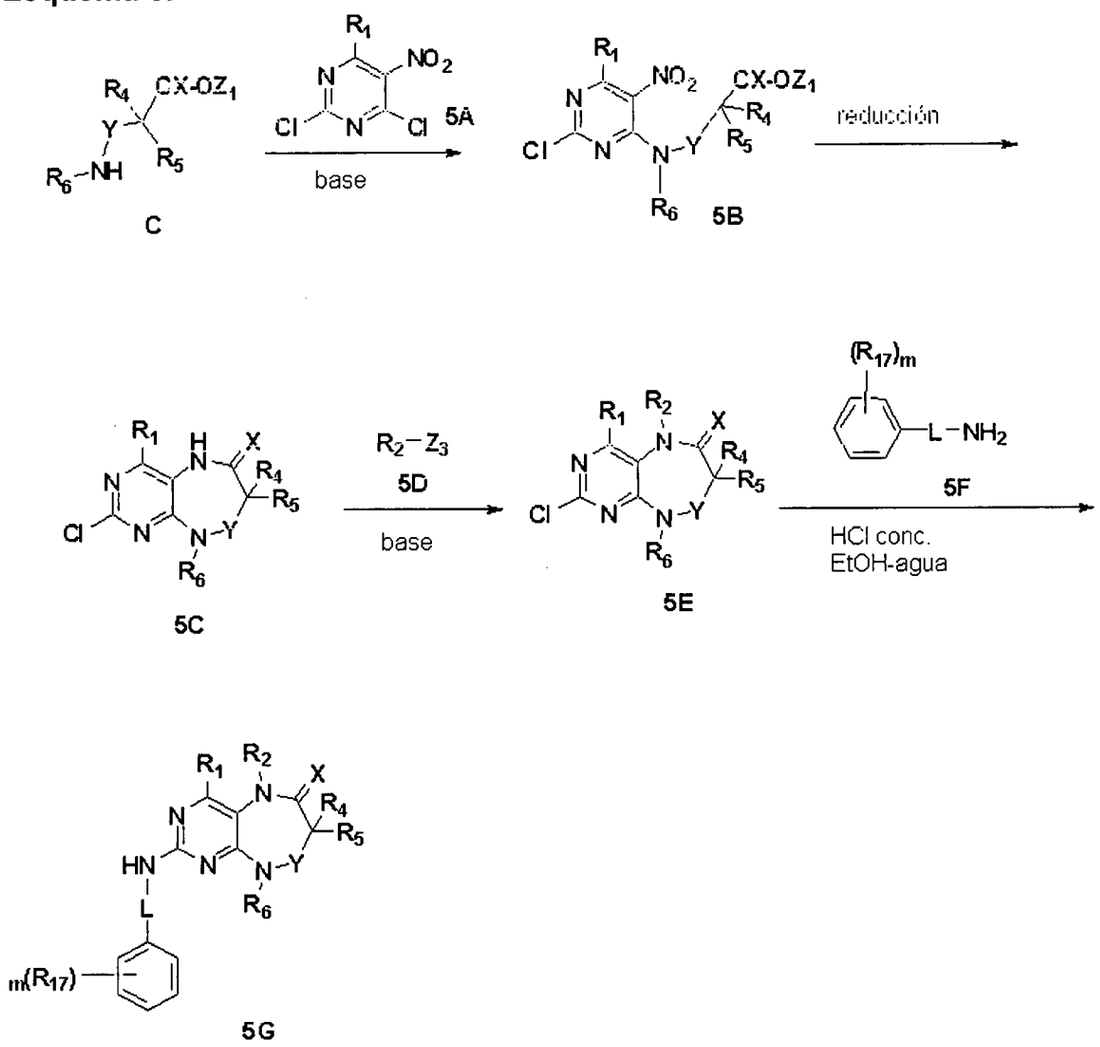


[0359] Haciendo referencia al Esquema 4, el compuesto C se trata con el compuesto 4A en presencia de una base (es decir, K_2CO_3 o diisopropiletilamina) para dar el compuesto 4B. El compuesto 4B se transforma por reducción usando hierro reducido y posterior reacción de ciclación para obtener el compuesto 4C. El compuesto 4E se prepara por *N*–alquilación del compuesto 4C con el compuesto 4D (por ejemplo, haluro de alquilo (por ejemplo, yodometano)). El compuesto 4E se trata con el compuesto 4F en presencia de una cantidad catalítica de ácido (es decir, HCl concentrado o cloruro de piridinio) (aproximadamente 0,1 a 10 equivalentes) para obtener el

326

compuesto 4G. El compuesto 4F es uno que tiene R_7 tal como se desea en el producto final, o bien produce R_7 tal como se desea en el producto final.

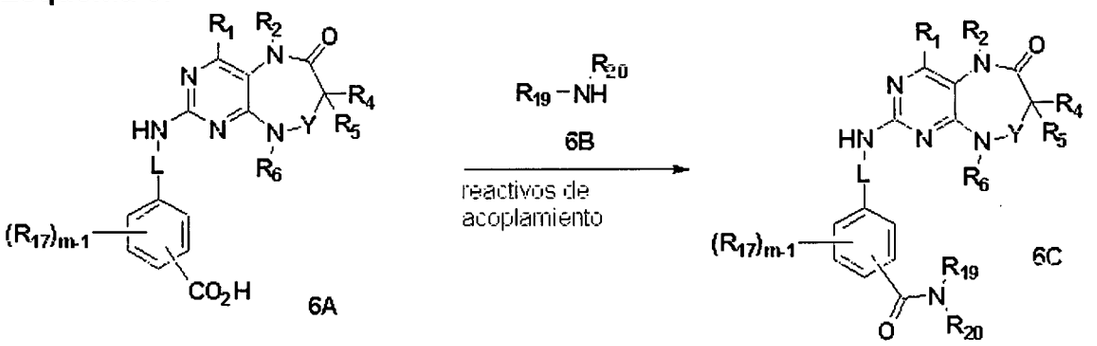
Esquema 5:



[0360] Haciendo referencia al Esquema 5, el compuesto C se trata con el compuesto 5A en presencia de una base (es decir, K_2CO_3 o diisopropiletilamina) para dar el compuesto 5B. El compuesto 5B se transforma por reducción usando hierro reducido y ulterior reacción de ciclación para obtener el compuesto 5C. El compuesto 5E se prepara por *N*–alquilación del

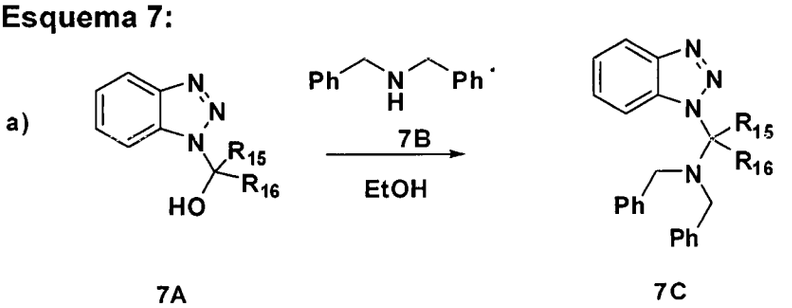
compuesto 5C con haluro de alquilo 5D (es decir, yodometano). El compuesto 5E se trata con anilina o bencilamina (compuesto 5F, L = CHR_{14}) en presencia de una cantidad catalítica de ácido (es decir, HCl concentrado o cloruro de piridinio) para obtener el compuesto 5G.

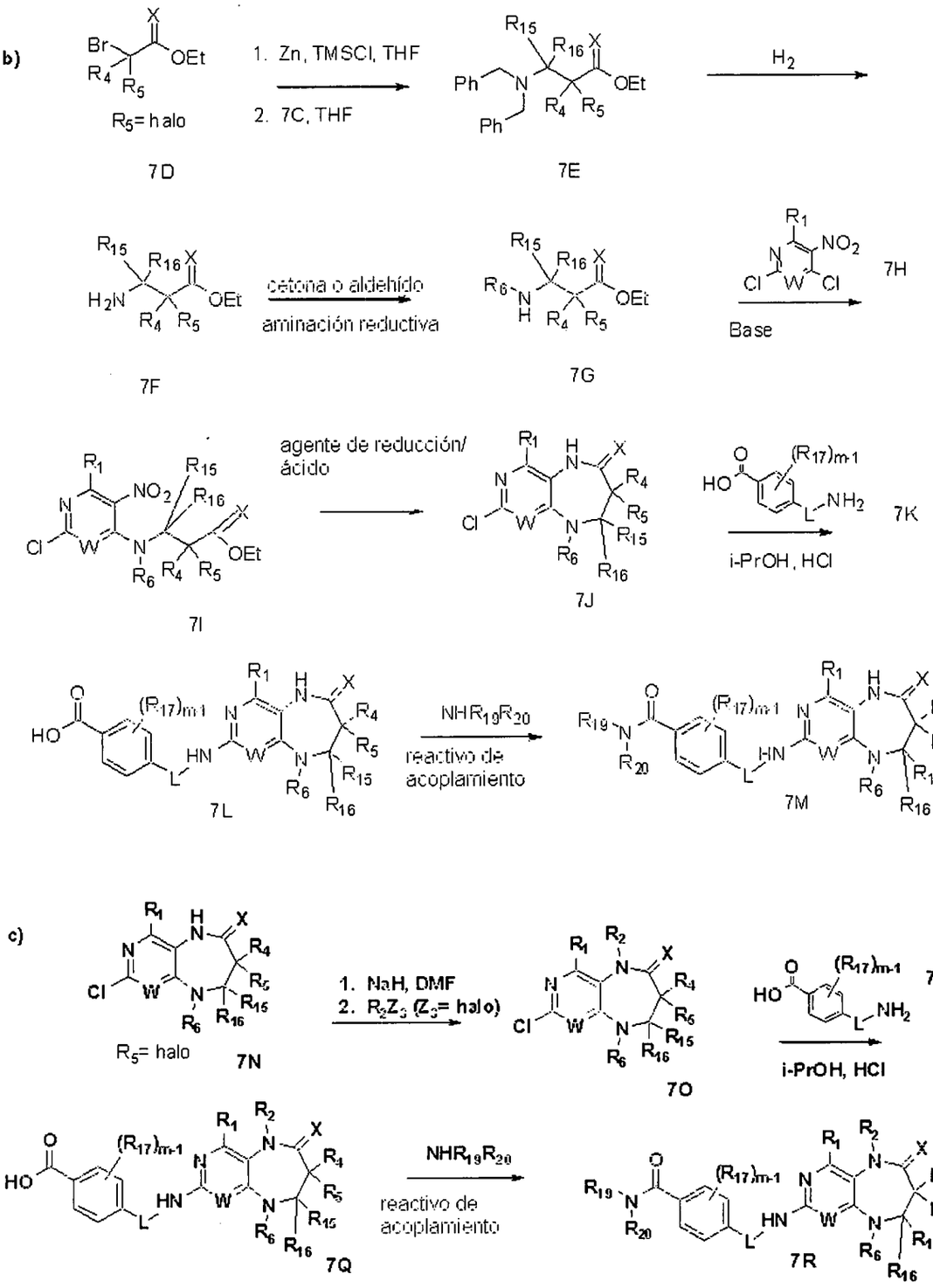
Esquema 6:



[0361] La reacción de acoplamiento del compuesto 6A con amina (compuesto 6B, es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU, etc.) se lleva a cabo para dar el compuesto 6C.

Esquema 7:



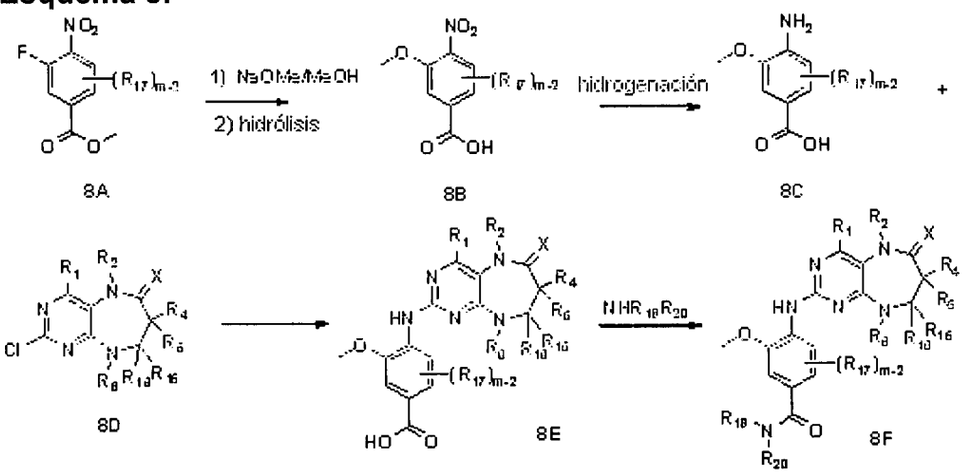


[0362] Haciendo referencia al Esquema 7, el compuesto 7A se trata con dibencilamina (7B) en etanol para obtener 7C. Reacción de Reformatsky de α–

bromoacetato de etilo (7D) con 7C en presencia de cinc en polvo, cloruro de trimetilsililo para obtener el compuesto 7E, que se somete a hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio (es decir, $Pd(OH)_2$ sobre carbón) para obtener 7F. Aminación reductiva del compuesto 7F con aldehído o cetona (es decir, ciclopentanona o ciclohexanona) en presencia de triacetoxiborhidruro de sodio y acetato de sodio para obtener 7G. El compuesto 7G se somete a reacción de SNAr con pirimidina sustituida 7H (es decir, 2,4–dicloro–5–nitropirimidina) en presencia de una base (es decir, K_2CO_3) para obtener el compuesto 7I, con ciclación reductiva usando un catalizador metálico/ácido (es decir, Fe/HCl o Sn/HCl) para obtener el compuesto 7J. El compuesto 7J se calienta a reflujo con el compuesto 7K (es decir, ácido 4–amino–3–metoxibenzoico) en presencia de un catalizador ácido (es decir, HCl concentrado o TsOH) para obtener el compuesto 7L, que se acopla con una amina (es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) para obtener el compuesto 7M.

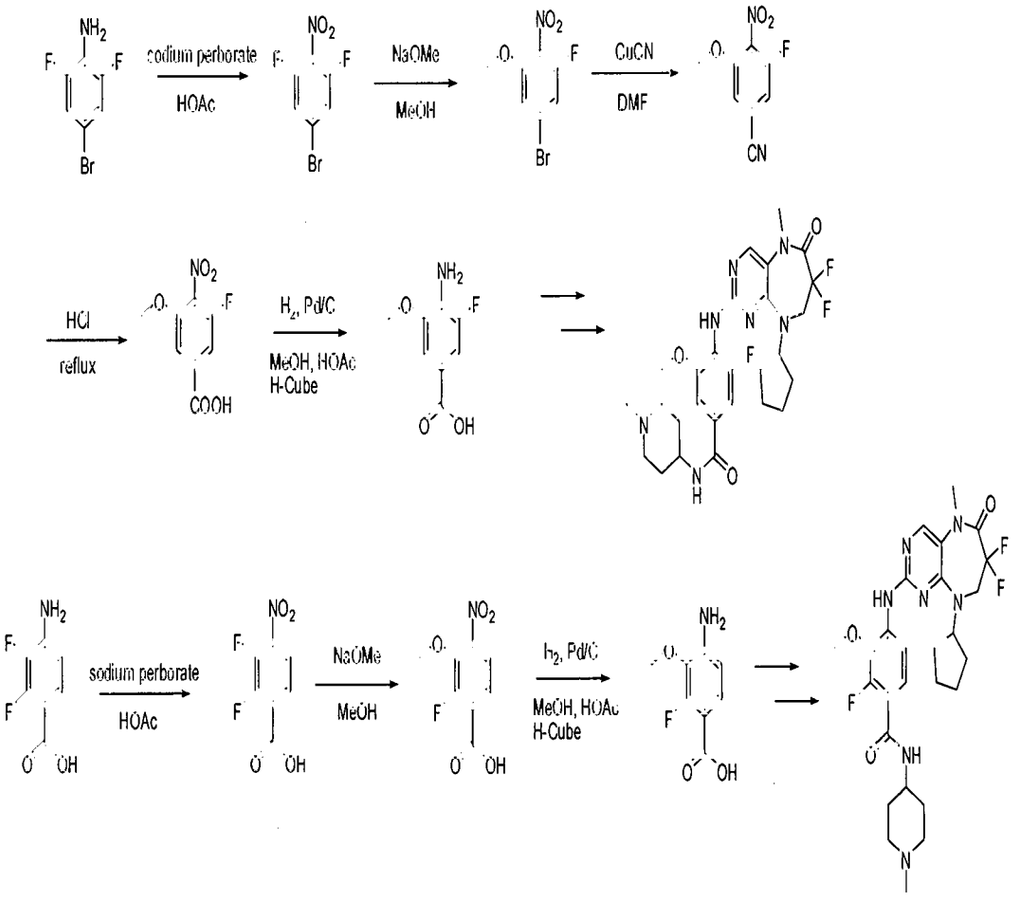
[0363] El compuesto 7N se somete a N–alquilación usando un agente de alquilación (es decir, yoduro de metilo) para obtener el compuesto 7O. El compuesto 7O se calienta a reflujo con el compuesto 7P (es decir, ácido 4–amino–3–metoxibenzoico) en presencia de un catalizador ácido (es decir, HCl concentrado o TsOH) para obtener el compuesto 7Q, que se somete a una amina (es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU etc.) para dar el compuesto 7R.

Esquema 8:



[0364] Haciendo referencia al Esquema 8, el compuesto 8A se trata con una base (es decir, metóxido de sodio) en metanol para obtener el compuesto 8B, que se hidrogena en presencia de un catalizador (es decir, Pd/C) para obtener el compuesto 8C. El compuesto 8D se calienta a reflujo con el compuesto 8C en presencia de un catalizador ácido (es decir, HCl concentrado o TsOH) para dar el compuesto 8E. El compuesto 8E se condensa con una amina (es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU, etc.) para dar el compuesto 8F.

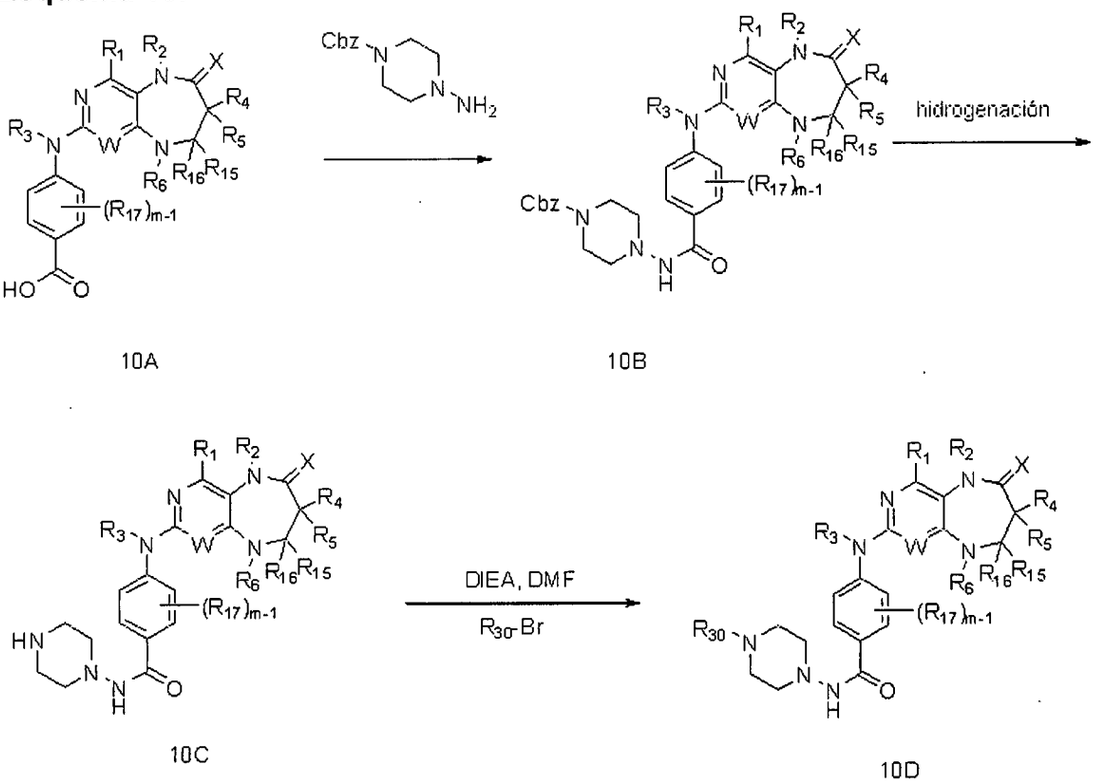
Esquema 9:



[0365] Haciendo referencia al Esquema 9, el compuesto 9A se trata con un agente de oxidación (por ejemplo, perborato de sodio en ácido acético) para obtener el compuesto 9B, que se convierte en su éter metílico usando una base (es decir, NaOMe) en metanol para dar el compuesto 9C. El compuesto 9C se somete a una reacción de sustitución nucleofílica en presencia de CuCN para obtener el compuesto 9D, que se hidroliza a su ácido 9E en presencia de un ácido fuerte (es decir, HCl concentrado). El compuesto 9E se hidrogena en presencia de un catalizador (es decir, Pd/C) y ácido acético en alcohol como metanol para obtener el compuesto 9F. El compuesto 9F se calienta a reflujo con el compuesto 9G en presencia de un catalizador ácido (es decir, HCl

concentrado o TsOH) para dar el compuesto 9H. El compuesto 9H se trata con una amina (es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU etc.) para dar el compuesto 9I.

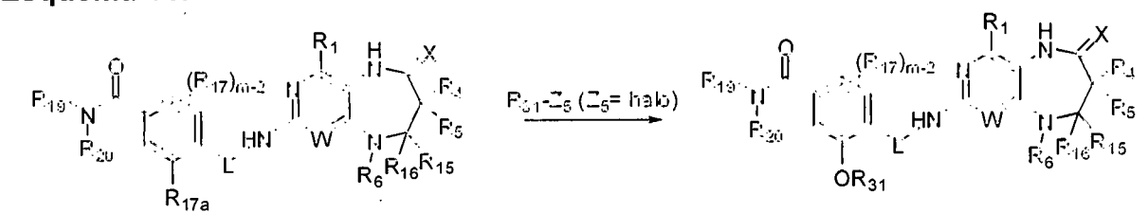
Esquema 10:



[0366] Haciendo referencia al Esquema 10, el compuesto 10A se acopla con un derivado de piperazina (es decir, 4–aminopiperazin–1–carboxilato de bencilo) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU etc.) para dar el compuesto 10B. El compuesto 10B se somete a hidrogenación para la desprotección del grupo Cbz en presencia de un catalizador (es decir, Pd–C) en alcohol para obtener el compuesto 10C. El compuesto 10C se alquila usando un haluro de alquilo (es decir, bromuro de etilo o bromuro de isopropilo)

en presencia de una base como diisopropiletilamida para obtener el compuesto 10D.

Esquema 11:



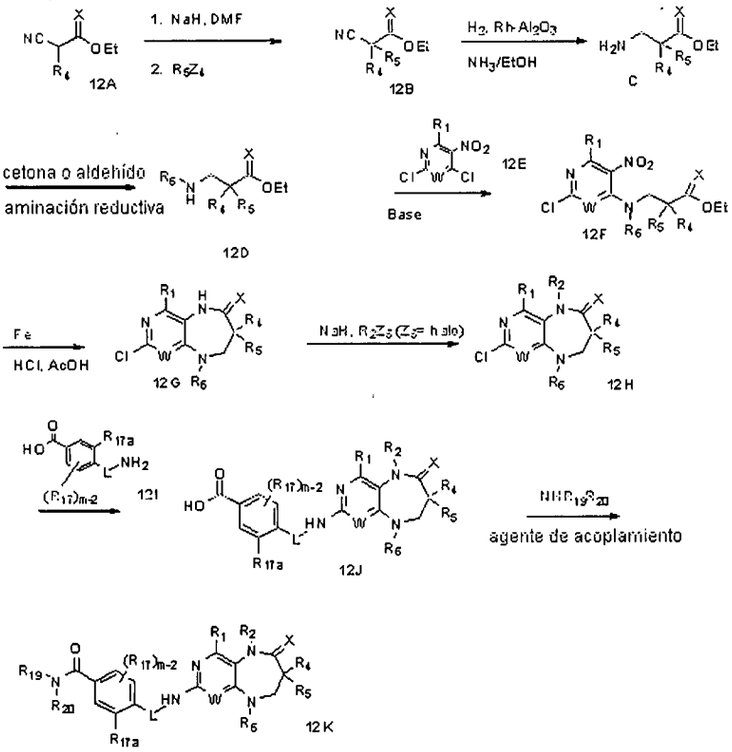
R_{17a}= OH

7M

11A

[0367] Haciendo referencia al Esquema 11, el compuesto 7M se somete a O–alquilación usando un agente de alquilación (es decir, yoduro de metilo) para obtener el compuesto 11A.

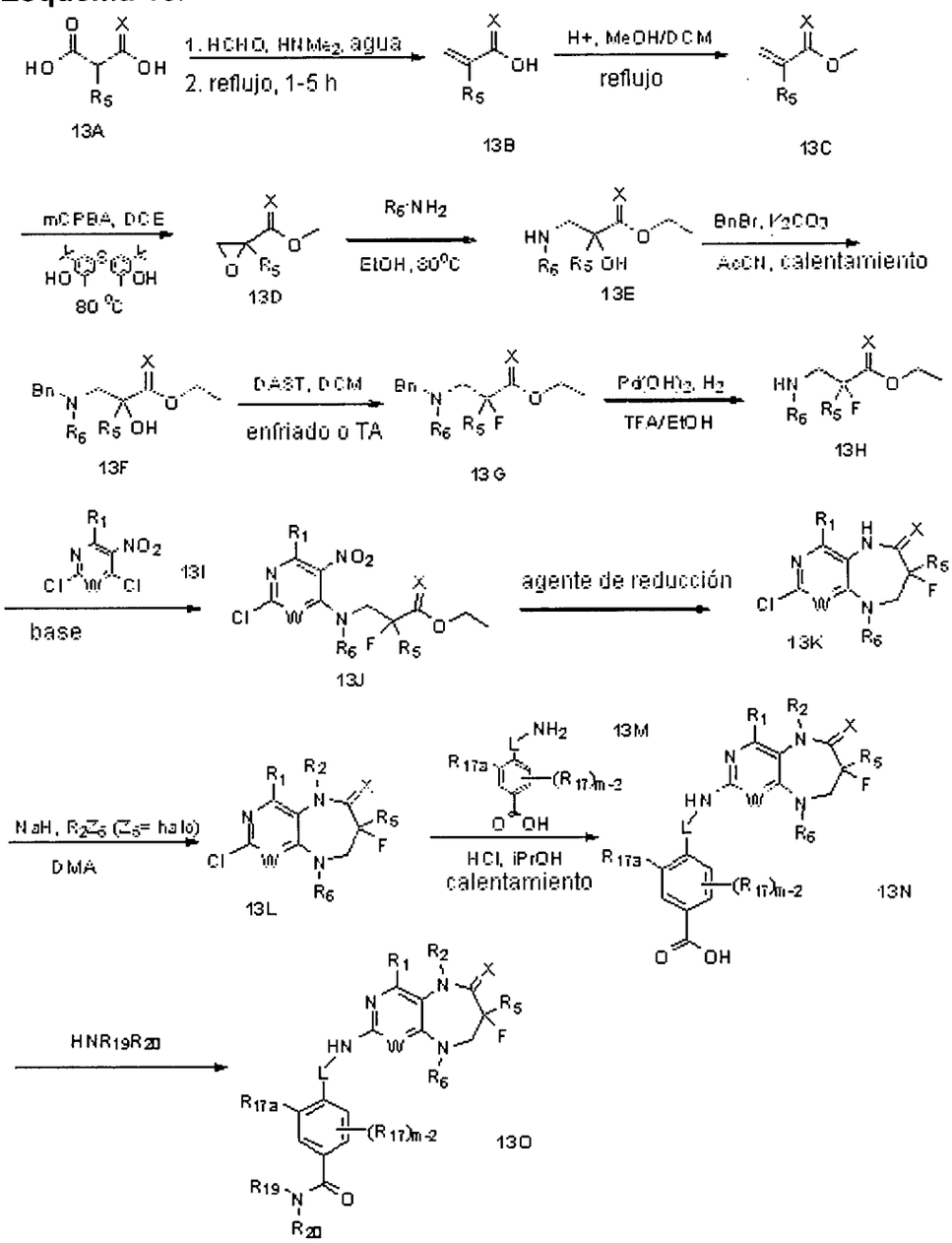
Esquema 12:



[0368] Haciendo referencia al Esquema 12, el compuesto 12A se alquila con un agente de alquilación (es decir, yodometano) en presencia de una base fuerte (es decir, 60% de NaH en aceite mineral) para obtener el compuesto 12B, que se reduce en su amina 12C por medio de hidrogenación en presencia de un catalizador (es decir, $Rh–Al_2O_3$) en medio básico NH_3 en etanol. El compuesto 12C se somete a aminación reductiva con un aldehído o una cetona (es decir, ciclopentanona o ciclohexanona) en presencia de triacetoxiborhidruro de sodio y acetato de sodio para obtener 12D. El compuesto 12D se somete a reacción de SNAr con 12E (es decir, 2,4–dicloro–5–nitropirimidina) en presencia de una base (es decir, K_2CO_3) para obtener el compuesto 12F, en ciclación reductiva usando un catalizador metálico/ácido en ácido acético (es decir, Fe/HCl o Sn/HCl) para obtener el compuesto 12G. El compuesto 12G se alquila con un

haluro de alquilo (es decir, yodometano) para obtener el compuesto 12H. El compuesto 12H se calienta a reflujo con el compuesto 12I en presencia de un catalizador ácido (es decir, HCl concentrado o TsOH) en isopropanol para obtener el compuesto 12J, que se acopla con una amina (es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU, etc.) para dar el compuesto 12K.

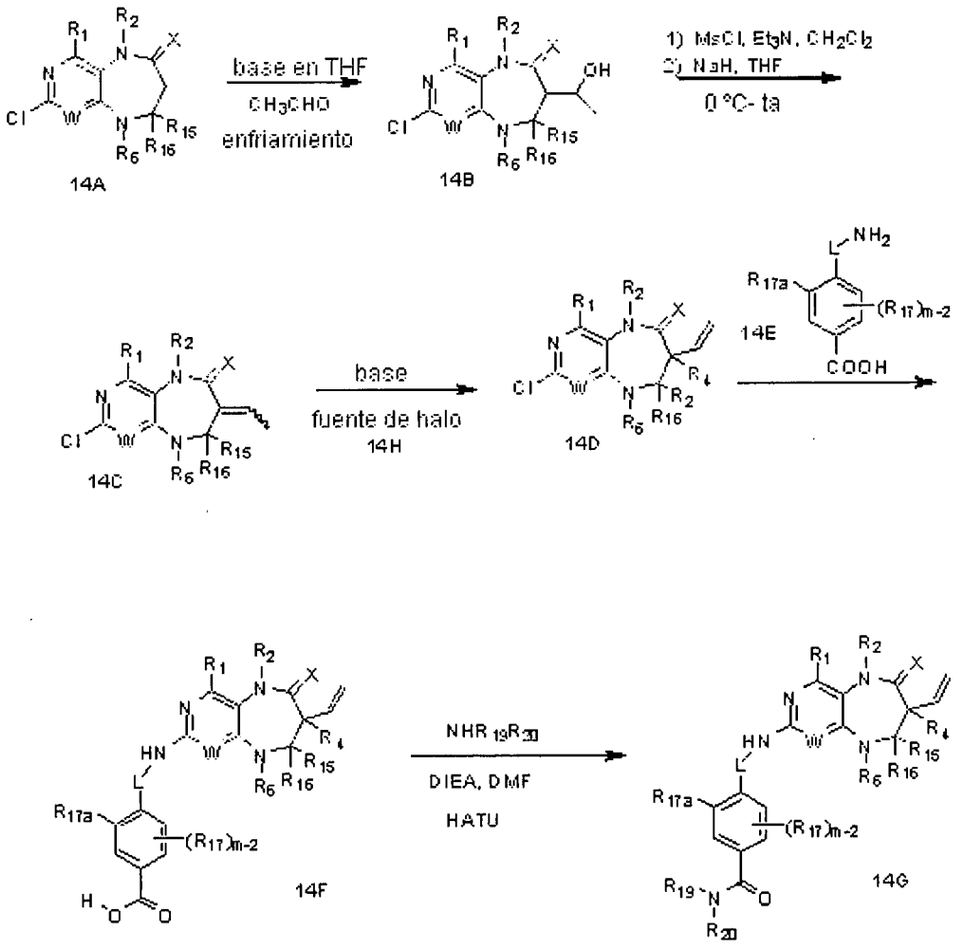
Esquema 13:



[0369] Haciendo referencia al Esquema 13, 13B se puede preparar por medio del tratamiento de 13A con formaldehído y dimetilamina en condición de reflujo. Después de la conversión de 13B en el éster metílico 13C, el enlace doble se oxida en un epóxido 13D, que se transforma en aminoalcohol 13E con

alquilamina. El grupo hidroxilo se puede convertir en un fluoruro 13G después de proteger el secundario con un grupo bencilo. 13G se desprotege a través de hidrogenación catalítica en 13H, que luego se trata con 13I en presencia de una base para dar 13J. Después de la reducción del grupo nitro con un agente de reducción en condiciones de calentamiento ácido, el compuesto 13K se puede obtener con facilidad. El compuesto 13L se prepara por *N*–alquilación del compuesto 13K con R_2–Z_4 (es decir, yodometano). El compuesto 13L se trata con anilina o bencilamina en presencia de una cantidad catalítica de ácido (es decir, HCl conc. o cloruro de piridinio) para obtener el compuesto 13N. La reacción de acoplamiento del compuesto 13N con amina (es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU, etc.) se lleva a cabo para dar el compuesto 13O.

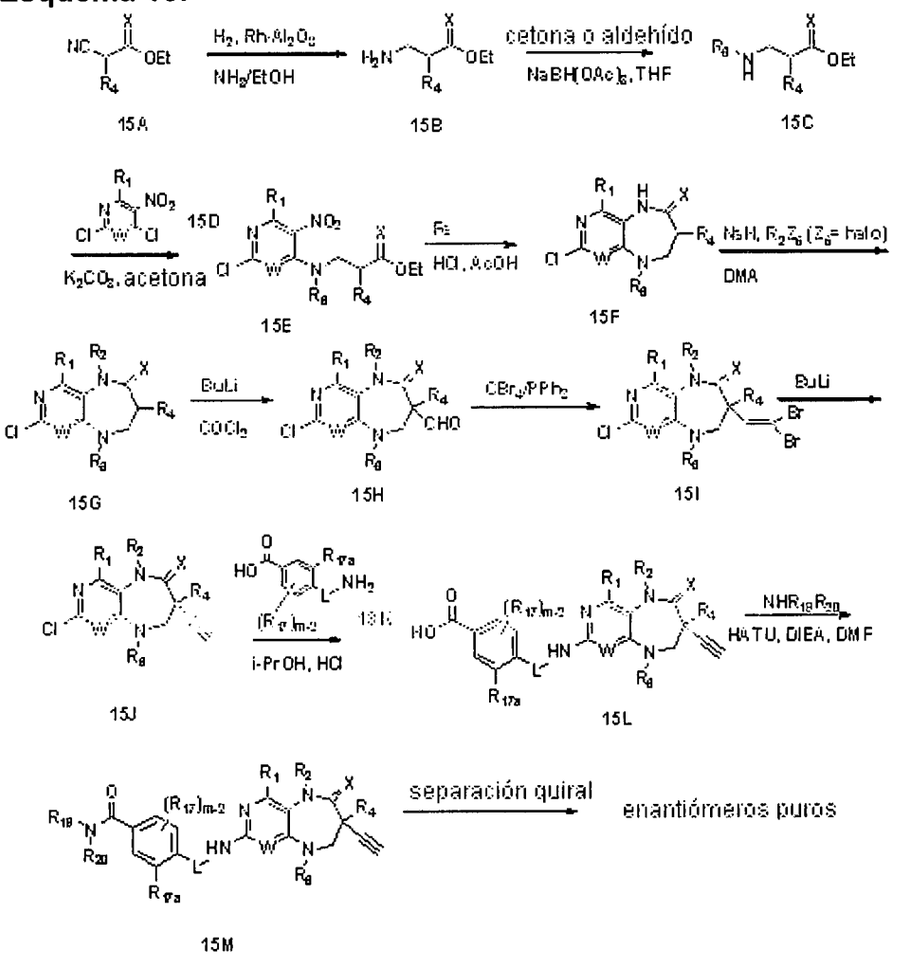
Esquema 14:



[0370] Haciendo referencia al Esquema 14, el compuesto 14A se trata con acetaldehído en presencia de una base (es decir LDA) para dar 14B. El grupo hidroxilo en 14B luego se mesila a baja temperatura seguido de tratamiento de la base (es decir, NaH) para obtener el producto eliminado, compuesto 14C. En condiciones de enfriamiento, el compuesto 14C luego se hace reaccionar con fuente de halógeno 14H (por ejemplo, N–fluorobencensufonamida) en presencia de una base como LDA para dar fluorovinilo, compuesto 14D. El compuesto 14D se calienta a reflujo con el compuesto 14E en presencia de un catalizador ácido (es decir, HCl concentrado o TsOH) en isopropanol para

obtener el compuesto 14F, que se acopla con una amina (es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU, etc.) para dar el compuesto 14G.

Esquema 15:

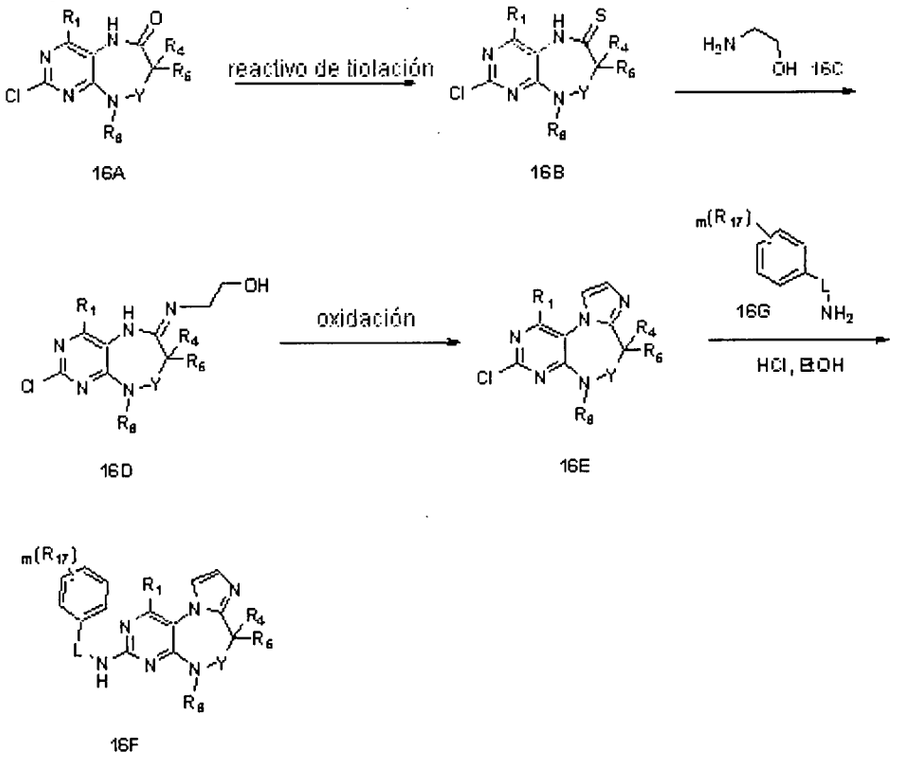


[0371] Haciendo referencia al Esquema 15, hidrogenación del compuesto 15A en presencia de un catalizador (es decir, Rh–Al_2O_3 usando medio básico como NH_3/etanol para dar el compuesto 15B. Aminación reductiva del compuesto 15B con aldehído o cetona (es decir, ciclopentanona o ciclohexanona) en presencia de triacetoxiborhidruro de sodio para obtener 15C. El compuesto 15C

se somete a una reacción de SNAr con 15D (es decir, 2,4–dicloro 5–nitropirimidina) en presencia de una base (es decir, K_2CO_3) para obtener el compuesto 15E, en ciclación reductiva usando un catalizador metálico/ácido en ácido acético (es decir, Fe/HCl o Sn/HCl) para obtener el compuesto 15F. El compuesto 15F se N–alquila usando una base (es decir, NaH o t–BuOK) y haluro de alquilo (es decir, yodometano) en DMA para obtener el compuesto 15G. El compuesto 15G se hace reaccionar con cloruro de oxalilo en presencia de una base (es decir, BuLi) para obtener el compuesto 15H, que luego se hace reaccionar con CBr_4/PPh_3 para obtener el compuesto 15I. El compuesto 15I se hace reaccionar con una base fuerte (es decir, BuLi) para obtener el compuesto 15J. El compuesto 15J se calienta a reflujo con el compuesto 15K en presencia de un catalizador ácido (es decir, HCl concentrado o TsOH) para obtener el compuesto 15L, que se acopla con una amina (es decir, metilamina o 1–metilpiperidin–4–amina) usando reactivos de acoplamiento apropiados (es decir, HATU, TBTU, etc.) para dar el compuesto 15M.

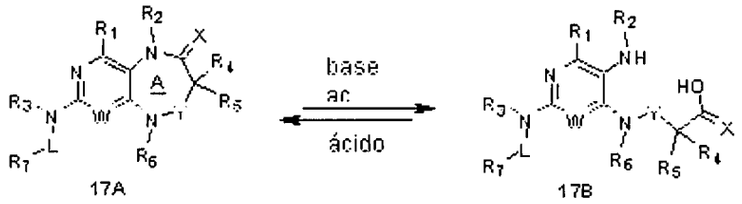
El compuesto 15M final se somete a separación quiral para obtener los enantiómeros puros.

Esquema 16:



[0372] Haciendo referencia al Esquema 16, el compuesto 16A se trata con un agente de tiolación para dar el compuesto 16B. El compuesto 16B se transforma en el compuesto de amidina 16D por reacción con una amina etanólica representada por 16C. El compuesto 16E se prepara por oxidación y ciclación del compuesto 16D. El compuesto 16E se trata con anilina o bencilamina (el compuesto 16G) en presencia de una cantidad catalítica de ácido (es decir, HCl conc. o cloruro de piridinio) para obtener el compuesto 16F.

Esquema 17:



[0373] Los compuestos bicíclicos **17A** se pueden someter a una reacción de apertura de anillo a fin de formar los compuestos **17B**. En particular, la exposición del compuesto **17A** a una base como NaOH abre el anillo A para formar el compuesto **17B**. Por el contrario, la exposición del compuesto **17B** a un ácido formará el compuesto **17A**. Conforme a ello, se apreciará que los compuestos de la presente invención se puedan formular con una base para forzar el equilibrio hacia la derecha o con un ácido, para forzar el equilibrio hacia la izquierda. Además, el equilibrio se puede afectar en *vivo*, por ejemplo, al exponer el compuesto **17B** a ácido en el intestino.

[0374] Los componentes quirales se pueden separar y purificar usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas por los especialistas en el arte. Por ejemplo, los componentes quirales se pueden purificar usando cromatografía líquida supercrítica (SFC). En una variación particular, los análisis analíticos quirales de SFC/MS se llevan a cabo usando un sistema analítico de SFC Berger (AutoChem, Newark, Alemania) que consiste en un módulo de control de líquidos con bomba dual Berger SFC con una bomba de fluidos supercrítica Berger FCM 1100/1200 y una bomba de fluidos modificadora FCM 1200, un horno Berger TCM 2000 y un automuestreador Alcott 718. El sistema integrado se puede controlar por medio del software BI–SFC Chemstation versión 3,4. La detección se puede llevar a cabo con un detector Watrers ZQ 2000 operado en modo positivo con una interfase ESI y a

un rango de barrido de 200–800 Da con 0,5 segundos por barrido. Las separaciones cromatográficas se pueden llevar a cabo en una columna ChiralPak AD–H, ChiralPak AS–H, ChiralCel OD–H o ChiralCel OJ–H (5 µ, 4,6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) con 10 al 40% de metanol como el modificador y con o sin acetato de amonio (10 mM). Se puede utilizar cualquiera de una variedad de velocidades de flujo, que incluye, por ejemplo, 1,5 ó 3,5 mL/min con una presión de entrada fijada en 100 bar. Conforme a ello, se puede usar una variedad de condiciones de inyección de muestra que incluye, por ejemplo, inyecciones de muestra de 5 o 10 µL en metanol a 0,1 mg/mL de concentración.

[0375] En otra variación, se llevan a cabo separaciones quirales preparativas usando un sistema de purificación Berger MultiGram II SFC. Por ejemplo, las muestras se pueden cargar en una columna ChiralPak AD (21 x 250 mm, 10 µ). En variaciones particulares, la velocidad de flujo para la separación puede ser de 70 mL/min, el volumen de inyección de hasta 2 mL y la presión de entrada fijada en 130 bar. Se pueden aplicar varias inyecciones para aumentar la eficacia.

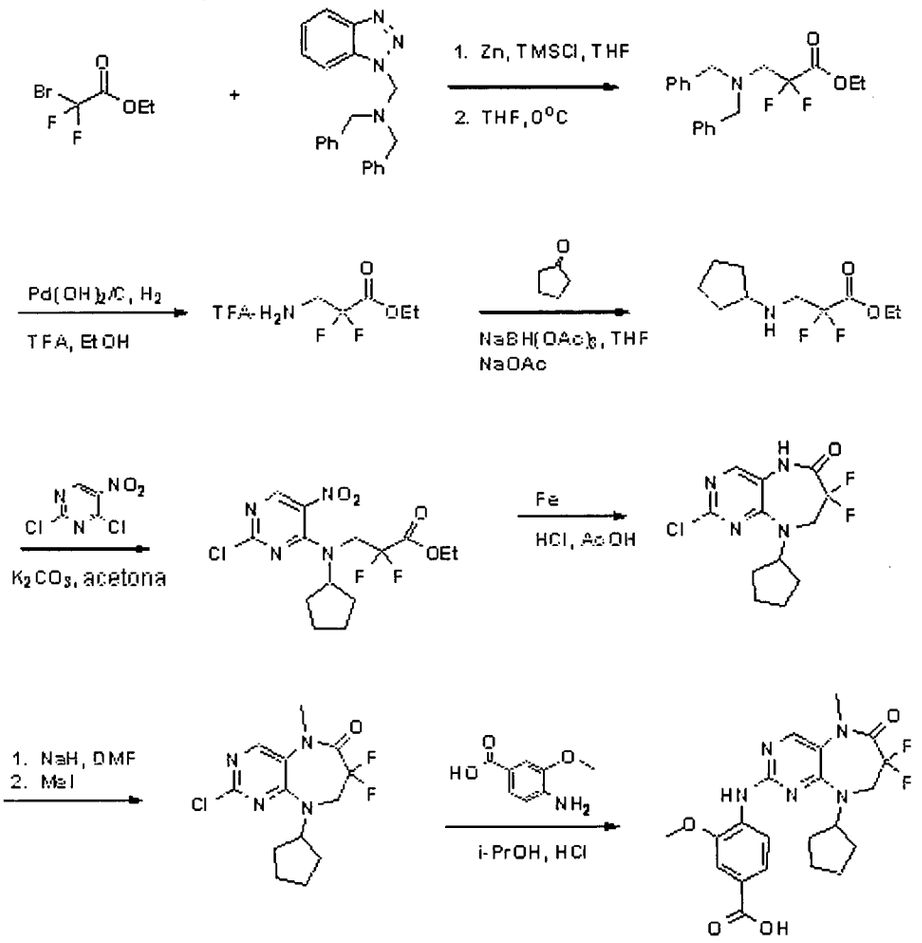
[0376] En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes se pueden seleccionar de entre los diferentes sustituyentes enseñados en la presente.

[0377] Las descripciones de las síntesis de compuestos particulares de acuerdo con la presente invención en base al esquema de reacción anterior se establecen en la presente.

Ejemplos de inhibidores de quinasa

[0378] La presente invención también se ejemplo, pero sin limitación, por medio de los siguientes ejemplos que describen la síntesis de compuestos particulares de acuerdo con la invención.

Compuesto 1: ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico



[0379] N–(Dibencilaminometil)benzotriazol: El 1H–benzotriazol–1–metanol (51,0 g, 0,342 mol) se pesó en un recipiente de base redonda y se solubilizó en EtOH (800 mL). Se añadió lentamente dibencilamina (67,5 g, 0,342 mol)

(durante 5 min) a la solución rápidamente agitada. La formación de un precipitado blanco se observó poco después de iniciar la adición. La solución se dejó de agitar durante 24 h. En este momento, la reacción se juzgó completa por RMN (fragmentos de producto en LCMS para mostrar sólo benzotriazol). La mayor parte del solvente se eliminó por rotovap y el éter dietílico (1 L) se añadió al residuo con agitación vigorosa. Esta mezcla se filtró, el filtrado se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco esponjoso (112 g, rendimiento cuant.). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ ppm 3,80 (s, 4 H) 5,48 (s, 2 H) 7,21 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,34 – 7,43 (m, 11 H) 7,49 (d, 1 H) 8,09 (d, J = 7,83 Hz, 1 H).

[0380] 3–(dibencilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo: A una suspensión de cinc en polvo (2,7 g, 41,6 mmol) en THF seco (75 mL), agitada bajo una atmósfera de argón, se añadió clorotrimetilsilano (2,63 mL, 20,8 mmol) seguido, 10 min después, de dibromo–fluoroacetato de etilo (3,92 g, 20,8 mmol). Al cabo de 10 min, se detectó una ligera exotermia. La reacción se dejó activar durante 1 hora, tras lo cual se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de **N**–(dibencilaminometil)benzotriazol (6,83 g, 20,8 mmol) en THF (50 mL) (durante 30 minutos) y luego la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, se añadió NaHCO3 (sat., 50 mL), se dejó agitar durante 20 minutos, la reacción se filtró en Celite y el taco filtrante se lavó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 N (70 mL), salmuera (70 mL), luego se secaron sobre $MgSO_4$. Después de evaporar el solvente, el residuo se vertió en éter rápidamente agitado (100 mL); el sólido formado se eliminó por filtración y se descartó. El éter se evaporó del filtrado para obtener un jarabe de

color amarillo oscuro. Este residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–10% de EtOAc:hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un líquido claro (3,6 g, 50% de rendimiento). ^{1}H RMN en $CDCl_3$: (400 MHz) δ ppm 1,18 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 3,14 (t, J = 13,26 Hz, 2 H) 3,69 (s, 4 H) 4,14 (q, J = 7,16 Hz, 2 H) 7,14 – 7,33 (m, 10 H). [M+H] calc. para $C_{19}H_{21}F_2NO_2$, 334; experimental 334.

[0381] Sal de TFA de 3–amino–2,2–difluoropropanoato de etilo: En un recipiente de base redonda, se solubilizó 3–(dibencilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (1,72 g, 5,2 mmol) en EtOH (25 mL) y se añadió TFA (0,4 mL, 5,5 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió $Pd(OH)_2$/C (170 mg de Pd al 20% en peso húmedo). La mezcla de reacción se purgó repetidamente con nitrógeno y luego se dejó bajo hidrógeno durante la noche. En este momento, la reacción se juzgó completa por medio de LCMS, se filtró a través de un taco de Celite, el taco se lavó con EtOH y el filtrado se concentró sin calentamiento para obtener un jarabe turbio que comienza a cristalizar en reposo (1,31 g, 94% de rendimiento). ^{1}H RMN en d_6–DMSO (400 MHz) δ ppm 1,29 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 3,72 (t, J = 16,17 Hz, 2 H) 4,34 (q, J = 7,24 Hz, 2 H). [M+H] calc. para $C_5H_9F_2NO_2$, 154; experimental 154.

[0382] 3–(ciclopentilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo: A un recipiente de base redonda se añadió 3–amino–2,2–difluoropropanoato de etilo (1,31 g, 4,9 mmol), THF (50 mL), ciclopentanona (0,46 mL, 5,1 mmol) y NaOAc (400 mg, 4,9 mmol). A esta mezcla se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,6 g, 7,3 mmol) en porciones durante 15 minutos. La reacción se dejó agitar durante la noche. Luego se añadió lentamente a una solución en agitación de hielo (30 mL), $NaHCO_3$ (sat., 10 mL) y EtOAc (100 mL) se enfrió en un baño de hielo–sal. Las capas luego se separaron y el pH acuoso luego se ajustó a 11

usando 25% de NaOH mientras se enfriaba en el baño. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 50 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ frío (sat. 20 mL x 2), salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado en forma de un jarabe claro (960 mg, 89 %). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ ppm 1,25 (t, J = 7,07 Hz, 2 H) 1,34 – 1,74 (m, 8 H) 3,00 (q, 1 H) 3,11 (t, J = 14,15 Hz, 2 H) 4,27 (q, J = 7,07 Hz, 2 H). [M+H] calc. para $C_{10}H_{17}F_2NO_2$, 222; experimental 222.

[0383] 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2,2–difluoropropanoato de etilo: El compuesto 3–(ciclopentilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (396 mg, 1,79 mmol) se solubilizó en acetona (40 mL, seca). La solución se enfrió en en un baño de sal y hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió K_2CO_3 (495 mg, 3,58 mmol). A ello, se añadió gota a gota una solución de 2,4–dicloro–5–nitropirimidina (378 mg, 1,97 mmol) en acetona (10 mL, seca). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se abandonó y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla luego se filtró a través de papel, el taco filtrante se lavó con acetona y el filtrado se concentró. El concentrado luego se solubilizó en EtOAc (10 mL). Luego se añadieron hexanos (70 mL) y la solución se colocó en el rotovap para concentrar lentamente. Se formaron cristales amarillos y se recolectaron por filtración para obtener 360 mg del producto deseado 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (53%). Se halló que el filtrado contenía una mezcla 1:1:1 de producto, dicloronitropirimidina y el producto de adición 2. Este material se concentró y se dejó de lado para un futuro uso. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ ppm 1,22 (t, J = 7,20 Hz, 3 H)

1,36 – 1,98 (m, 8 H) 3,64 (q, 1 H) 4,25 (q, J = 7,24 Hz, 2 H) 4,35 (t, J = 13,77 Hz, 2 H) 8,94 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{14}H_{17}F_2N_4O_4$, 379; experimental 379.

[0384] 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: el compuesto 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (1,0 g, 2,7 mmol) se disolvió en AcOH (10 mL) y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hierro en polvo (296 mg, 5,3 mmol) seguido de la adición lenta de HCl (1,5 mL, conc.). Al cabo de 10 minutos, la reacción se transfirió a un baño de calentamiento y se dejó bajo agitación a 60 °C durante 5 horas. La reacción luego se enfrió, la barra de agitación y el hierro sin reaccionar se eliminaron por filtración a través de papel y el volumen del solvente se redujo en aproximadamente 75% en un rotovap. La mezcla luego se diluyó con agua helada (15 mL) y EtOAc (20 mL), las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 30 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ sat. (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener un jarabe marrón. Se usó trituración con EtOAc (15 mL) y éter (100 mL) para extraer un sólido amarillo claro (535 mg, 65% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ ppm 1,41 – 1,96 (m, 8 H) 3,98 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 4,87 (q, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 11,06 (br. s., 1 H). [M+H] calc. para $C_{12}H_{13}ClF_2N_4O$, 303; experimental 303.

[0385] 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (2,4 g, 7,95 mmol) se disolvió en DMA (20 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente hidruro de sodio (348 mg de 65% en aceite mineral, 8,75 mmol) y se dejó agitar durante 10 minutos. Luego se añadió yoduro de metilo (0,546 mL, 8,75 mmol) y

luego después de 10 minutos la solución se retiró del baño. Después de 30 minutos, la reacción se juzgó completa por medio de LCMS, se vertió en agua helada (300 mL), la solución se acidificó con HCl 1 N, el producto se filtró en forma de un sólido amarillo (2,36 g, 94% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ ppm 1,38 – 2,00 (m, 8 H) 3,34 (s, 3 H) 4,15 (t, J = 13,26 Hz, 2 H) 4,80 (q, 1 H) 8,35 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{18}H_{15}ClF_2N_4O$, 317; experimental 317.

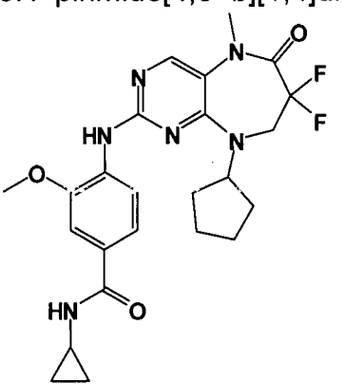
[0386] Ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico: 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (2,77 g, 8,8 mmol), ácido 4–amino–3–metoxi benzoico (1,61 g, 9,6 mmol), *i*–PrOH (30 mL) y HCl conc. (30 gotas) se calentaron hasta 95 °C durante 18 horas. En este momento, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para revelar el producto en forma de un sólido de color tostado (2,74 g, 70% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*): δ ppm 1,50 – 2,01 (m, 8 H) 3,32 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,04 (t, J = 14,15 Hz, 2 H) 4,75 (q, 1 H) 7,50 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O_4$, 447; experimental 447.

Procedimiento general para la síntesis de enlace amida

[0387] A una mezcla de ácido carboxílico (0,2 mmol), amina (0,3 mmol), DIEA (0,054 mL, 0,3 mmol) en 3 mL de DMF anhidra se añadió HATU (114 mg, 0,3 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC o se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, luego se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se purificó en HPLC. La sal de TFA

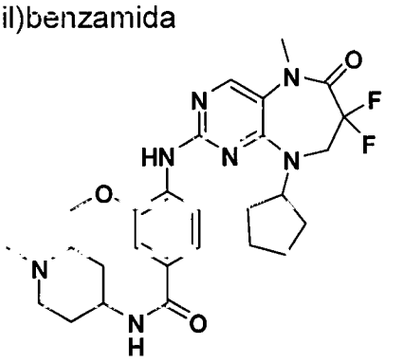
obtenida luego se convirtió en su base libre lavándola con solución sat. de $NaHCO_3$, que finalmente se cristalizó en éter para dar el producto deseado en forma de cristales blancos.

Compuesto 2: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–ciclopropil–3–metoxibenzamida



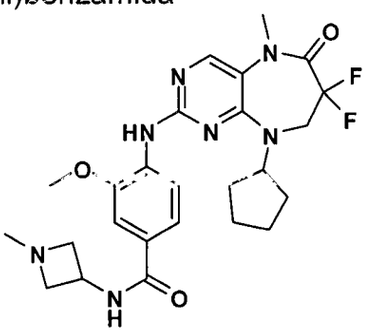
[0388] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–propilamina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,57 (dd, J = 3,66, 2,40 Hz, 2 H) 0,70 (dd, J = 6,95, 2,15 Hz, 2 H) 1,50 – 1,77 (m, 6 H) 1,88 – 1,97 (m, 2 H) 2,82 (td, J = 7,33, 3,54 Hz, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 3,99 – 4,08 (m, 3 H) 4,75 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,40 – 7,51 (m, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 4,04 Hz, 1 H). [M+H] $C_{24}H_{28}F_2N_6O_3$ calc. para 487; experimental 487.

Compuesto 3: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0389] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,46 – 1,78 (m, 10 H) 1,98 (m, 4 H) 2,18 (s, 3 H) 2,79 (d, J = 11,4 Hz, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,74 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,04 (t, J = 14,0 Hz, 2 H) 4,75 (q, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

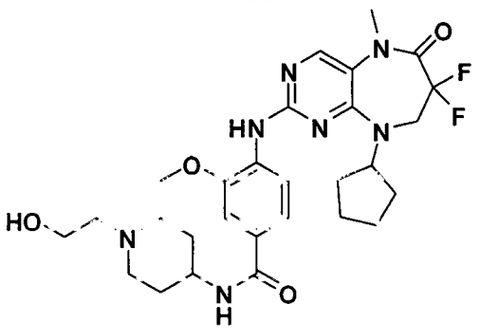
Compuesto 4: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida



[0390] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y clorhidrato de 1–metilazetidin–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,58–1,71 (m, 7 H) 1,90 (m, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,76 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 13,3 Hz, 2 H) 4,38 – 4,60 (m, 1 H) 4,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,35 – 7,59 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,72 (d, J = 6,6 Hz, 1 H). Punto de fusión: 157–162 °C. [M+H] calc. para $C_{25}H_{31}F_2N_7O_3$, 516; experimental 516.

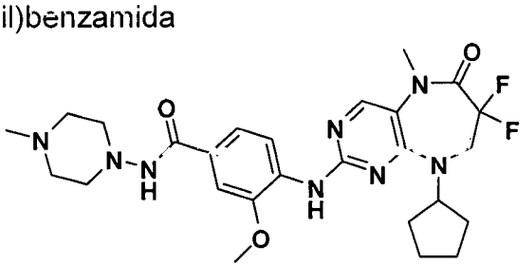
352

Compuesto 5: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



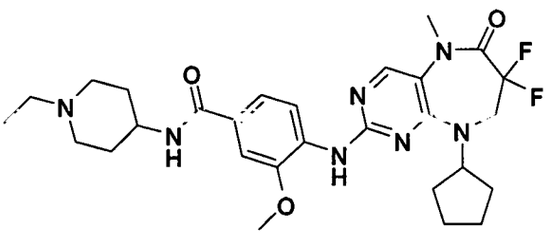
[0391] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–aminopiperidin–1–etanol. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,44 – 2,07 (m, 12 H) 2,38 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,89 (d, J = 11,37 Hz, 2 H) 3,27 – 3,34 (s, 3 H) 3,49 (q, J = 6,06 Hz, 2 H) 3,65 – 3,83 (m, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 3,97 – 4,14 (m, 2 H) 4,37 (t, J = 5,31 Hz, 1 H) 4,76 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (br. s., 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 7,83 Hz, 1 H)), 8,26 (s, 1 H) 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_4$, 574; experimental 574.

Compuesto 6: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida



[0392] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–metilpiperazin–1–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,59 – 1,64 (m, 4 H) 1,67 – 1,75 (m, 2 H) 1,89 – 1,97 (m, 2 H) 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3 H) 3,11 – 3,30 (m, 6 H) 3,32 (s, 3 H) 3,44 (d, J = 12,6 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,09 (t, J = 13,9 Hz, 2 H) 4,76 – 4,81 (m, 1 H) 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,48 (s, 3 H) 8,24 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 9,79 (s, 1 H). Punto de fusión: 168–174 °C. [M+H] calc. para $C_{26}H_{34}F_2N_8O_3$, 545; experimental 545.

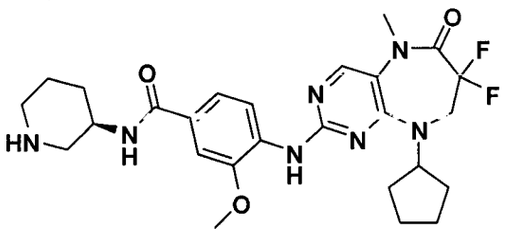
Compuesto 7: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



[0393] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–etilpiperidin–1–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 1,58 – 1,72 (m, 6 H) 1,87 – 2,04 (m, 6 H) 2,96 – 3,06 (br. s., 4 H) 3,32 (s, 3 H) 3,47 (d, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,03 (m, 1 H) 4,16 (t, J = 13,4 Hz, 2 H) 4,78 – 4,88 (m, 3 H)

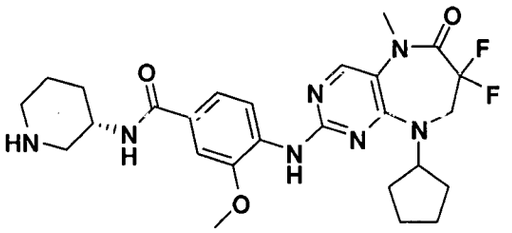
7,55 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 3 H) 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,54 (d, J = 7,3 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$, 558; experimental 558.

Compuesto 8: (*R*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida



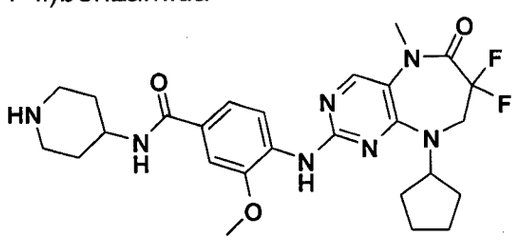
[0394] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 3–aminopiperidin–1–carboxilato de (R)–ter–butilo, donde Boc se eliminó usando TFA en DCM. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,41 – 1,52 (m, 2 H) 1,52 – 1,77 (m, 7 H) 1,85 – 1,99 (m, 3 H) 2,45 (t, J = 9,9 Hz, 2 H) 2,85 (d, J = 12,4 Hz, 1 H) 3,01 (dd, J = 11,8, 3,4 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,85 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14,0 Hz, 3 H) 4,76 (quin, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,28 (d, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_3$, 530; experimental 530.

Compuesto 9: (*S*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida



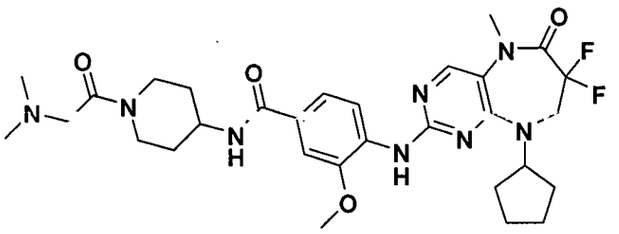
[0395] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 3–aminopiperidin–1–carboxilato de (S)–ter–butilo, donde Boc se eliminó usando TFA en DCM. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,41 – 1,52 (m, 2 H) 1,52 – 1,77 (m, 7 H) 1,85 – 1,99 (m, 3 H) 2,45 (t, J = 9,9 Hz, 2 H) 2,85 (d, J = 12,4 Hz, 1 H) 3,01 (dd, J = 11,8, 3,4 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,85 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14,0 Hz, 3 H) 4,76 (quin, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,28 (d, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_3$, 530; experimental 530.

Compuesto 10: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida



[0396] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–aminopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo, donde Boc se eliminó usando TFA en DCM. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,43 (qd, J = 11,9, 3,8 Hz, 2 H) 1,54 – 1,66 (m, 5 H) 1,66 – 1,77 (m, 4 H) 1,98 (br. s., 2 H) 2,52 (d, J = 1,8 Hz, 2 H) 2,98 (d, J = 11,9 Hz, 2 H) 3,79 – 3,87 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,04 (t, J = 14,2 Hz, 2 H) 4,76 (quin, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,48 (d, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_3$, 530; experimental 530.

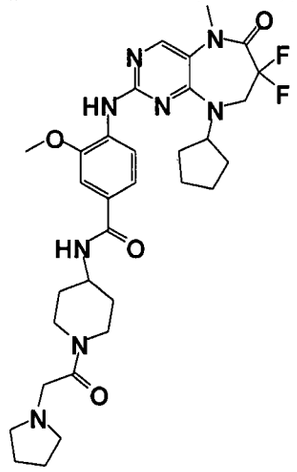
Compuesto 11: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



[0397] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida de acuerdo con el Esquema 6, usando cloruro de 2–(dimetilamino)acetilo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,38 (dd, J = 13,1, 4,0 Hz, 1 H) 1,58 (m, 5 H) 1,71 (m, 2 H) 1,83 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,21 (s, 5 H) 2,52 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 2,63 – 2,73 (m, 1 H) 3,05 (t, J = 12,1 Hz, 2 H) 3,17 – 3,24 (m, 1 H) 3,32 (s, 5 H) 3,93 (s, 3 H) 4,05 (t, J =

14,2 Hz, 3 H) 4,36 (d, J = 12,6 Hz, 1 H) 4,77 (q, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,48 (dd, !H)7,50 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,29 (d, 1H). [M+H] calc. para $C_{30}H_{40}F_2N_8O_4$, 615; experimental 615.

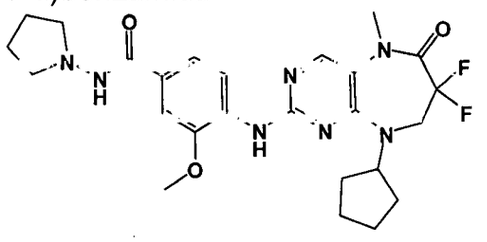
Compuesto 12: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2–(pirrolidin–1–il)acetil)piperidin–4–il)benzamida



[0398] El compuesto del título se sintetizó en ácido (R)–4–(9–ciclohexil–7–fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–Boc–4–aminopiperidina. Además, después de lavar con agua (10 ml), el grupo protector t–butoxicarbonilo (Boc) se eliminó usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml). El producto resultante luego se aciló usando cloruro de 2–(pirrolidin–1–il)acetilo. El producto del título usando HPLC preparativa y se neutralizó con bicarbonato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 1,53 – 2,30 (m, 18 H) 2,79 – 3,01 (m, 2 H) 3,21 – 3,47 (m, 5 H) 4,17 (s, 3 H) 4,21 – 4,41 (m, 6 H) 4,59 (d, J = 12,13 Hz, 1 H) 5,00 (t, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 1,77 Hz, 2 H)

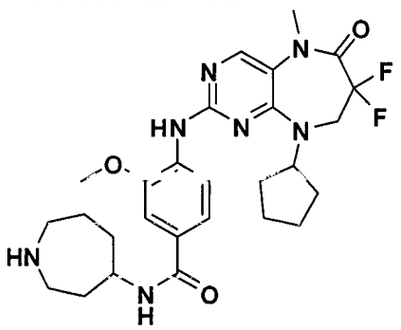
8,21 (s, 1 H) 8,40 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,50 (s, 2 H). [M+H] calc. para $C_{32}H_{42}F_2N_8O_4$, 641; experimental 641.

Compuesto 13: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–1–il)benzamida



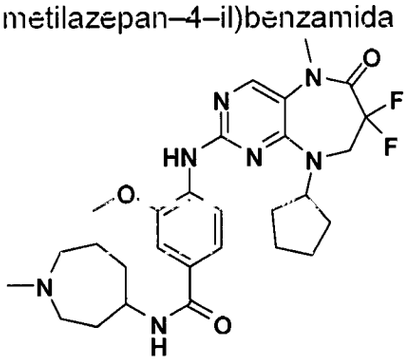
[0399] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y pirrolidin–1–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,43 – 1,75 (m, 6 H) 1,90 – 2,02 (m, 2 H) 2,67 – 3,03 (m, 4 H) 3,57 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,05 (t, 2 H) 4,73 – 4,81 (m, 1 H) 7,48 – 7,54 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,20 (d, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,30 (d, 1 H). [M+H] calc. para $C_{25}H_{31}F_2N_7O_3$, 516; experimental 516.

[0401] Compuesto 14: N–(Azepan–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida



[0402] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–aminoazepan–1–carboxilato de ter–butilo, donde Boc se eliminó usando TFA en DCM. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,41 – 1,65 (m, 4 H) 1,65 – 1,83 (m, 3 H) 1,83 – 1,99 (m, 4 H) 2,07 (m., 2 H) 3,16 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,07 (t, J = 13,8 Hz, 3 H) 4,78 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,41 – 7,54 (m, 2 H) 8,14 – 8,29 (m, 2 H) 8,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,55 (br. s., 2 H)[M+H] calc. para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

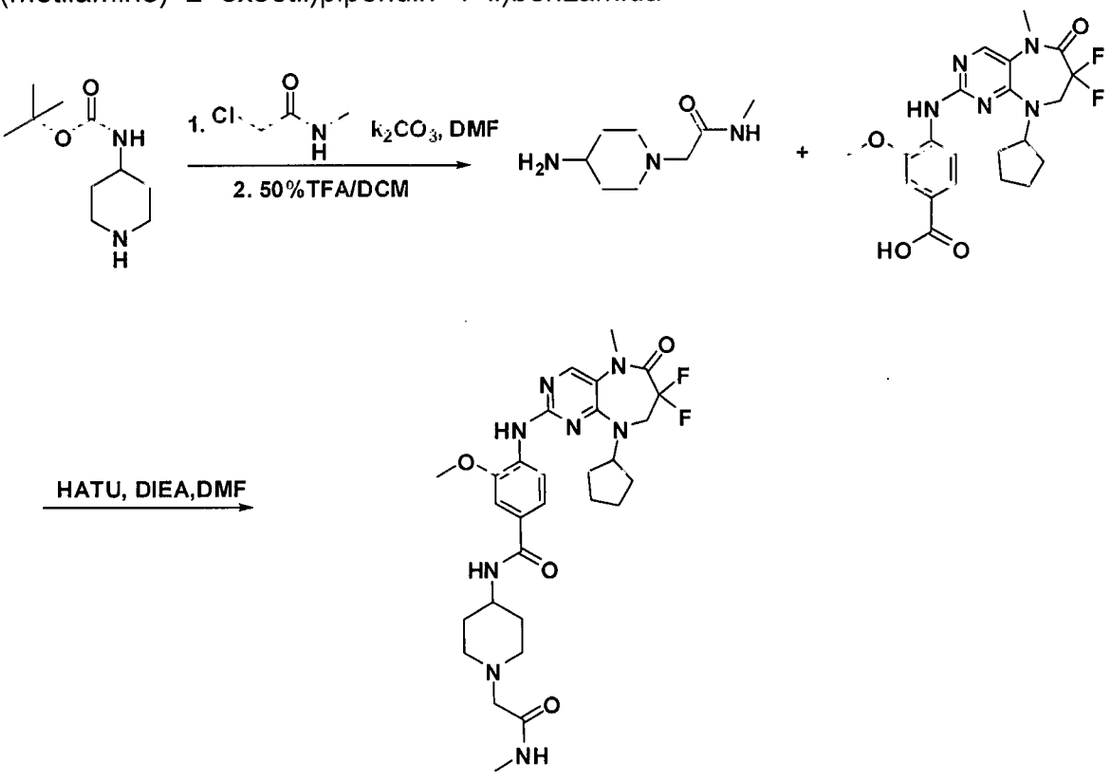
Compuesto 15: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazepan–4–il)benzamida



[0403] El compuesto del título se sintetizó metilando N–(azepan–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida usando yoduro de metilo. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,58–1,93 (m, 17 H) 2,28 (br. s., 3 H) 2,33 (br. s., 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14,0 Hz, 3 H) 4,75 (d, J = 7,1

Hz, 1 H) 7,37 – 7,53 (m, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,26 (t, J = 4,0 Hz, 2 H).[M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$, 558; experimental 558.

Compuesto 16: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2–(metilamino)–2–oxoetil)piperidin–4–il)benzamida

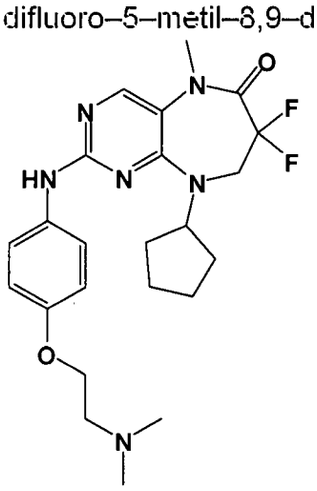


[0404] 2–(4–aminopiperidin–1–il)–N–metilacetamida: A una solución de 2,0 g (10 mmoles) de piperidina, que se disolvió en DMF, anhidro, 100 mL, se añadieron 2,8 g (20 mmoles) de K_2CO_3 y 1,2 g (11 mmoles) de 2–cloro–N–metilacetamida. Después de agitar a 50 °C durante la noche, la mezcla se diluyó con 500 mL de EtOAc, se lavó con salmuera (3 x 500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se trató con 50% de TFA/DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el solvente

se evaporó al vacío. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep. para dar aceite amarillo, rendimiento 1,5 g (88%). [M+H] calc. para $C_8H_{17}N_3O$, 172; experimental 172.

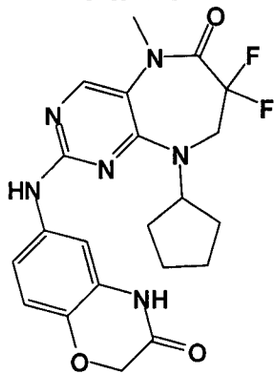
[0405] 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2–(metilamino)–2–oxoetil)piperidin–4–il)benzamida: El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 2–(4–aminopiperidin–1–il)–N–metilacetamida. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,51 – 1,86 (m, 11 H) 1,95 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 2,15 (t, J = 10,61 Hz, 2 H) 2,62 (s, 3 H) 2,81 (d, J = 11,37 Hz, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14,02 Hz, 2 H) 4,77 (t, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,43 – 7,53 (m, 2 H) 7,57 – 7,69 (m, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,20 – 8,35 (m, 2 H) [M+H] calc. para $C_{28}H_{38}F_2N_8O_4$, 601; experimental 601.

Compuesto 17: 9–ciclopentil–2–(4–(2–(dimetilamino)etoxi)fenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



[0406] El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en conexión con ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico a partir de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona y 4–(2–(dimetilamino)etoxi)anilina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,44 – 1,79 (m, 6 H) 1,93 (br. s., 2 H) 2,20 (s, 6 H) 2,59 (t, J = 5,81 Hz, 2 H) 3,32 (s, Hz, 3 H) 3,88 – 4,10 (m, 4 H) 4,68 (t, J = 8,34 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{23}H_{30}F_2N_6O_2$, 461; experimental 461.

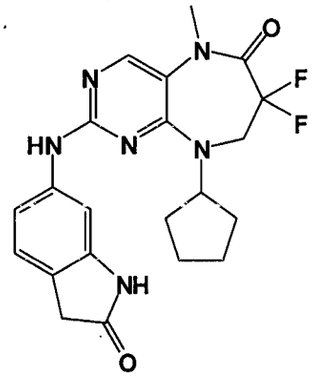
Compuesto 18: 6–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2H–benzo[b][1,4]oxazin–3(4H)–ona



[0407] El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en conexión con ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico a partir de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona y 6–amino–2H–benzo[b][1,4]oxazin–3(4H)–ona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,43 – 1,80 (m, 6 H) 1,95 (br. s., 2 H) 3,40 (s, 3 H) 4,01 (t, J = 14,15 Hz, 2 H) 4,52 (s, 2

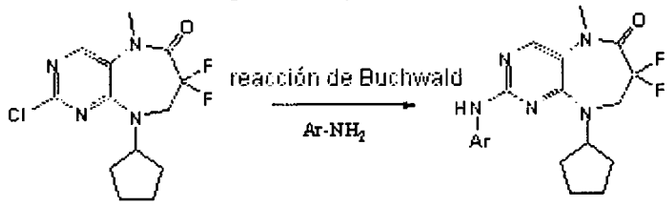
H) 4,72 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,35 (s, 1 H) 10,54 (br. s., 1 H) [M+H] calc. para $C_{21}H_{22}F_2N_6O_3$, 445; experimental 445.

Compuesto 19: 9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–2–(2–oxoindolin–6–ilamino)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



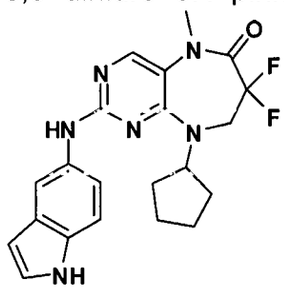
[0408] El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en conexión con ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico a partir de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona y 6–aminoindolin–2–ona. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,45 – 1,36 (m, 6 H) 1,92 – 2,16 (m, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,54 (s, 2 H) 3,87 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,74 (quin, J = 8,27 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,50 (br. s., 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{21}H_{22}F_2N_6O_2$, 429; experimental 429.

Procedimiento general para la reacción de Buchwald



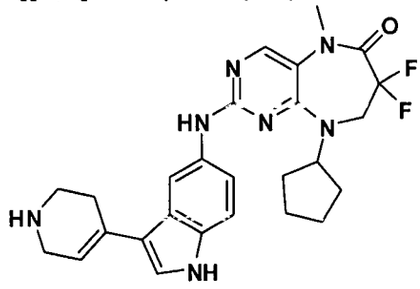
[0409] Los compuestos 20–30 se prepararon de la siguiente manera. Una mezcla de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (1 equiv.), anilina (1,5 equiv.), el catalizador $Pd(OAc)_2$ (0,1 equiv.), el ligando XANPHOS (0,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (4 equiv.) se disolvieron en dioxano y N,N–dimetilacetamida (1:1, 0,5 M). La mezcla de reacción se sometió a reacción con microondas a 160 °C durante 30 min. Luego se vertió en agua helada, se filtró a través de celite. El filtrado acuoso se acidificó con HCl, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron en un sólido de color amarillo pálido, que se purificó en HPLC. Cuando hay ácido carboxílico en las anilinas, los productos obtenidos de las reacciones de Buchwald se usaron directamente para la siguiente etapa de reacción de formación de enlaces amida usando HATU.

Compuesto 20: 2–(1H–Indol–5–ilamino)–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



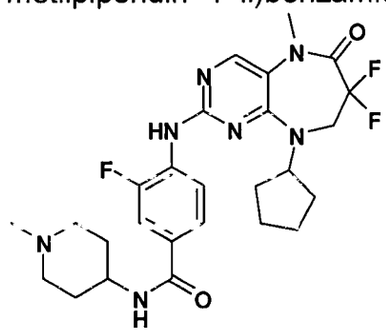
[0410] El compuesto del título se preparó usando reacción de Buchwald a partir de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona y 5–aminoindol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,55 (m, 4 H) 1,69 (m, 2 H) 1,97 (m, 2 H) 3,3 (s, 3 H) 3,99 (t, J = 14,3 Hz, 2 H) 4,75 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 6,29 (br. s., 1 H) 7,18 – 7,41 (m, 3 H) 7,96 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 10,91 (br. s., 1 H)[M+H] calc. para $C_{21}H_{22}F_2N_6O$, 413; experimental 413.

Compuesto 21: 9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–2–(3–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–4–il)–1H–indol–5–ilamino)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



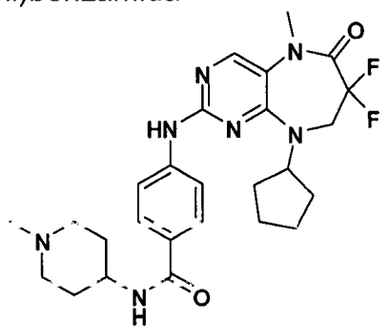
[0411] El compuesto del título se preparó usando reacción de Buchwald a partir de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona y 3–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–4–il)–1H–indol–5–amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,10 – 1,31 (m, 4 H) 1,65 (m, 8 H) 2,02 (m, 3 H) 2,98 (br. s., 2 H) 3,46 (s, 3 H) 4,02 – 4,25 (m, 2 H) 4,88 (br. s., 2 H) 6,26 (s, 1 H), 6,65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H) 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H)[M+H] calc. para $C_{26}H_{29}F_2N_7O$, 494; experimental 494.

Compuesto 22: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



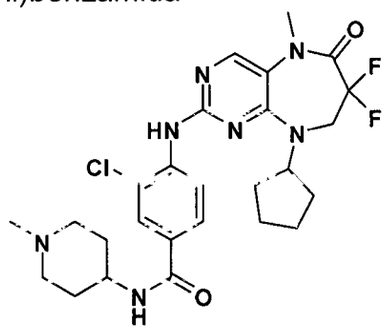
[0412] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluorobenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,50–1,75 (m, 12 H) 1,99 (m, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,79 (m, 2 H) 3,74 (m, 1 H) 4,01 (t, J = 14,0 Hz, 2 H) 4,68 (m, 1 H) 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 12,4 Hz, 1 H) 7,99 (t, J = 8,2 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H)[M+H] calc. para $C_{26}H_{32}F_3N_7O_2$, 532; experimental 532.

Compuesto 23: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



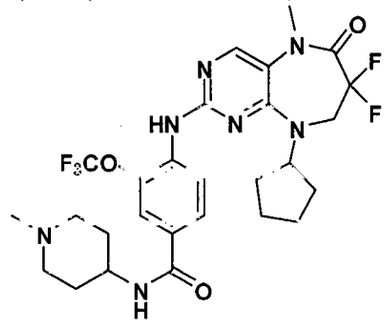
[0413] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–benzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,43 – 1,66 (m, 6 H) 1,72 (m, 4 H) 1,92–1,99 (m, 5 H) 2,15 (s, 3 H) 2,76 (d, J = 11,4 Hz, 2 H) 3,71 (m, 1 H) 4,04 (t, J = 14,2 Hz, 2 H) 4,78 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,77 (s, 4 H) 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H). Punto de fusión: 234–235 °C. [M+H] calc. para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_2$, 514; experimental 514.

Compuesto 24: 3–Cloro–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



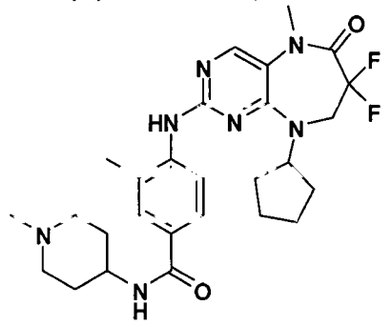
[0414] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–clorobenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,44 – 1,77 (m, 15 H) 2,23 (s, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 3,96 – 4,07 (t, J = 12 Hz, 2 H) 4,66 (m, 1 H) 7,80 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,19 – 8,33 (m, 2 H) 8,58 (s, 1 H)[M+H] calc. para $C_{26}H_{32}ClF_2N_7O_2$, 548; experimental 548.

Compuesto 25: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)–3–(trifluorometoxi)–benzamida



[0415] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–trifluoprometilbenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,53–2,11 (m, 17 H) 2,23 (s, 3 H) 2,84 (m, 2 H) 4,02 (t, J = 14,0 Hz, 2 H) 4,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,77 – 7,92 (m, 2 H) 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H)[M+H] calc. para $C_{27}H_{32}F_5N_7O_3$, 598; experimental 598.

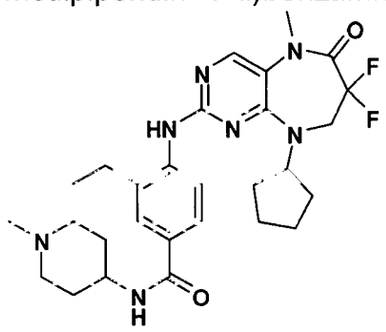
Compuesto 26: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metil–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0416] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metilbenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,42–2,04 (m, 16 H) 2,10–2,22 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,77 (d, *J* = 11,1 Hz, 2 H) 3,72 (dd, *J* = 7,3, 4,0 Hz, 1 H) 3,98 (t, J = 14,0 Hz, 2 H) 4,60 (t, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,68–

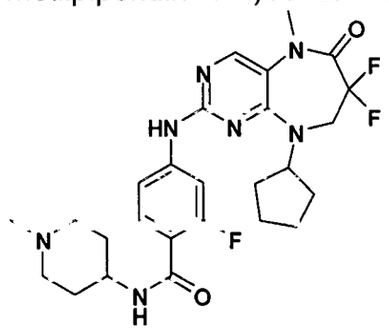
7,80 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H)[M+H] calc. para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_2$, 528; experimental 528.

Compuesto 27: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–etil–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0417] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–etilbenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,14 (t, J = 8,0 Hz, 3 H) 1,23–1,69 (m, 11 H) 1,77 (m, 4 H) 1,99 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,69 (q, J = 7,3 Hz, 2 H) 3,75 (s, 1 H) 3,97 (t, J = 14,2 Hz, 2 H) 4,54 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,57 – 7,81 (m, 3 H) 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H)[M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_2$, 542; experimental 542.

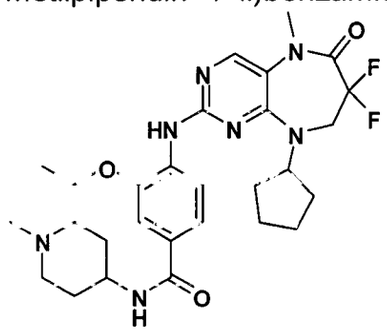
Compuesto 28: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0418] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluorobenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,44 –1,74 (m, 11 H) 1,86 – 2,09 (m, 5 H) 2,15 (s, 3 H) 2,63 – 2,81 (m, 2 H) 3,57 – 3,79 (m, 1 H) 3,94 – 4,16 (m, 2 H) 4,81 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,32 – 7,46 (m, 1 H) 7,51 (t, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 7,88 (dd, J = 4,3, 2,3 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H)[M+H] calc. para $C_{26}H_{32}F_3N_7O_2$, 532; experimental 532.

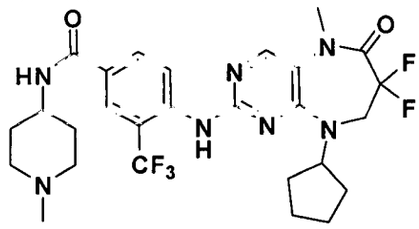
372

Compuesto 29: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–etoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



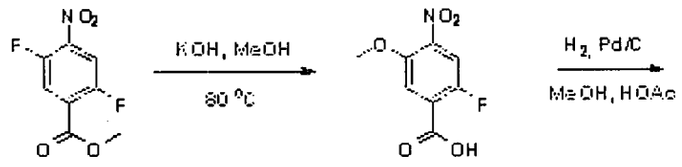
[0419] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–etoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,41 (t, J = 6,7 Hz, 3 H) 1,60 (m, 6 H) 1,74 (m, 4 H) 1,95 (m, 4 H) 2,18 (s, 3 H) 2,79 (d, J = 10,6 Hz, 2 H) 3,73 (m, 1 H) 4,05 (t, J = 13,9 Hz, 2 H) 4,19 (d, J = 7,1 Hz, 2 H) 4,74 (m, 1 H) 7,40 – 7,59 (m, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,26 (m, 2 H)[M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$, 558; experimental 558.

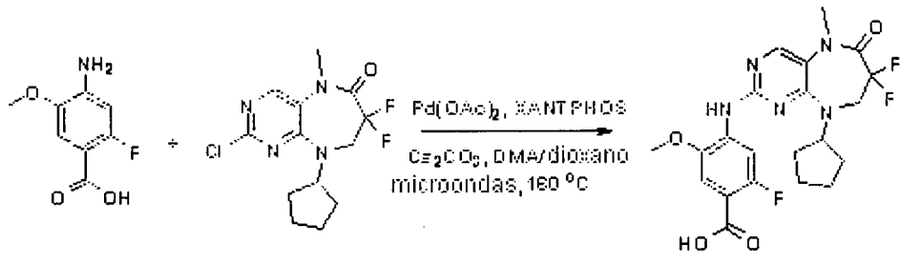
Compuesto 30: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)–3–(trifluorometil)benzamida



[0420] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–(trifluorometil)benzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,34 – 1,67 (m, 9 H) 1,70 – 1,85 (m, 3 H) 2,13 (br. s., 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,84 – 2,93 (m, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,74 – 3,86 (m, 1 H) 4,00 (t, J = 14,0 Hz, 1 H) 4,50 (quin, 1 H) 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,12 (dd, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{32}F_5N_7O_2$, 582; experimental 582.

Compuesto 31: ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico





[0421] Ácido 2–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzoico: A una solución de 2,5–difluoro–4–nitrobenzoato de metilo (10 g, 46 mmol) en metanol (100 mL) se añadió hidróxido de potasio (7,73 g, 184 mmol) en dos lotes. La mezcla de

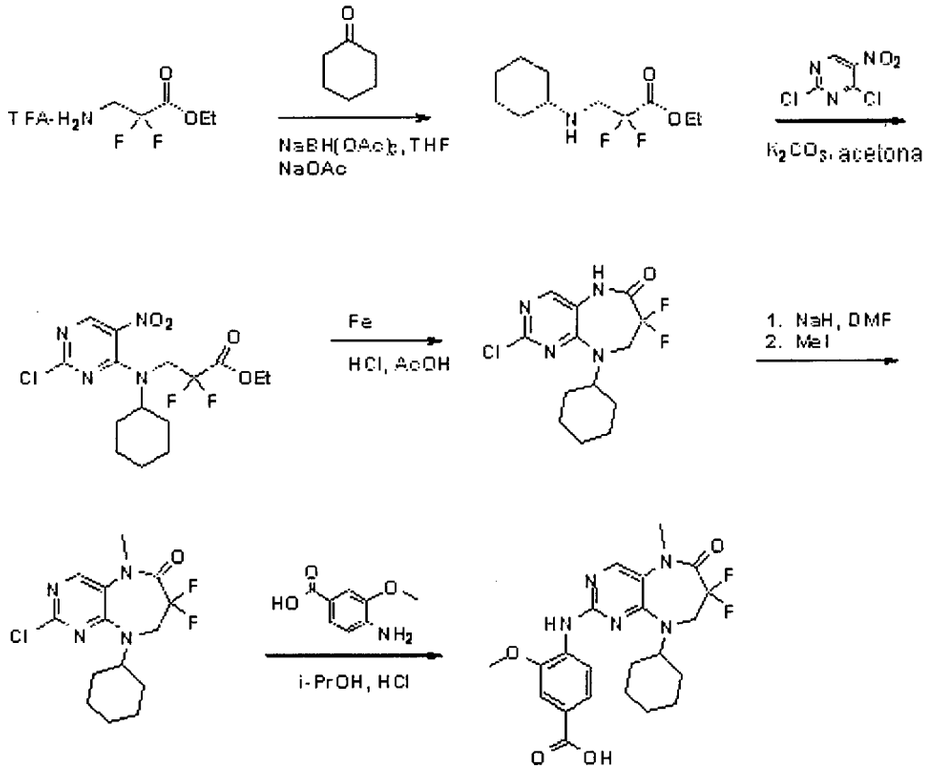
reacción se agitó en un baño de aceite a 80 °C durante 1 h. Luego se concentró, se acidificó con HCl. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto en forma de un polvo de color amarillo claro (10 g, rendimiento cuantitativo). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 7,66 (d, J = 4 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_8H_8FNO_5$, 216; experimental 216.

[0422] Ácido 4–amino–2–fluoro–5–metoxibenzoico: Una solución de ácido 2–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzoico (10 g, 46 mmol), HOAc (50 mL) y MeOH (50 mL) se hidrogenó usando un balón de hidrógeno durante la noche. La solución luego se filtró a través de celite y se concentró en un residuo, que se trituró con éter y acetato de etilo. El sólido se filtró y se secó para dar el producto en forma de un polvo de color amarillo claro (8,3 g, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 3,76 (s, 3 H) 5,88 (br s, 2 H) 6,36 (d, J = 16 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8 Hz, 1 H) 12,32 (br s, 1 H). [M+H] calc. para $C_8H_8FNO_3$, 186; experimental 186.

[0424] Ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico: Se llevaron a cabo once lotes en las mismas reacciones a escala de la siguiente manera: Una mezcla de cloropirimidina (1,1 g, 3,48 mmol), ácido 4–amino–2–fluoro–5–metoxibenzoico (676 mg, 3,65 mmol), el catalizador $Pd(OAc)_2$ (78 mg, 0,35 mmol), el ligando XANTPHOS (405 mg, 0,7 mmol) y Cs_2CO_3 (4,5 g, 13,9 mmol) se disolvieron en dioxano y N,N–dimetilacetamida (1:3, 5 mL/15 mL, 0,2 M). La mezcla de reacción se sometió a reacción con microondas a 160 °C durante 15 min. Todos los once lotes de mezclas de reacción se combinaron y se vertieron en agua helada, se filtraron a través de celite. El filtrado acuoso se acidificó con HCl cuidadosamente y se agitó a temperatura ambiente durante 2

h. Tras lo cual se filtró el sólido, se lavó con agua. El sólido oscuro se disolvió luego en mínima cantidad de metanol, se trituró con acetato de etilo y éter y se concentró en una suspensión que se filtró y se lavó con éter para dar un sólido de color tostado claro (8,5 g). El filtrado luego se concentró y se volvió a triturar para dar un segundo lote de sólido (2,5 g). El filtrado final se purificó por HPLC preparativa para dar otros 500 mg de producto. El rendimiento total era de 11,5 g (65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,61 (m, 3 H) 1,73 (m, 2 H) 1,84 – 2,04 (m, 3 H) 3,34 (s, 2 H) 3,85 – 3,99 (m, 3 H) 4,12 (t, J = 13,8 Hz, 2 H) 4,84 (d, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 13,6 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_5O_4$, 466; experimental 466.

Compuesto 32: ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico



[0425] 3–(ciclohexilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo: A un recipiente de base redonda se añadió 4 (13,35 g, 50 mmol), THF (150 mL), ciclohexanona (5,89 g, 60 mmol) y NaOAc (4,51 g, 55 mmol). A esta mezcla se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (15,90 g, 75 mmol) en porciones durante 15 minutos. La reacción se dejó agitar durante 14 h. Luego se enfrió en un baño de hielo y se agregó solución de bicarbonato de sodio (100 mL, sat.) seguido de EtOAc (200 ml). En este momento, las capas se separaron y se lavó la capa orgánica con más $NaHCO_3$ sat. (hasta que el pH de la capa acuosa fuera básico ~9). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado en forma de un jarabe turbio (9,94 g, 90 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,90–1,77 (m, 10 H) 2,32 (m, 1 H) 3,17 (t, J = 16,0 Hz, 2 H) 3,81 (s, 1 H).

[0426] 4–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclohexil)amino)–3,3–difluoro–2–oxobutanoato de etilo: En un recipiente de base redonda, se disolvió 3–(ciclohexilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (11,05 g, 50 mmol) en acetona (100 mL) y se añadió K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol). Se enfrió el recipiente de base redonda hasta 0°C en un baño de hielo. Tras 20 min, se añadió 2,4–dicloro–5–nitropirimidina (9,70 g, 50 mmol) en acetona (25 mL) gota a gota y se continuó agitando durante otros 30 min a 0 °C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se continuó durante 12 h. Luego se evaporó la acetona, se lavó con agua y se extrajo en EtOAc (300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El sólido de goma cruda se purificó en Combiflash (ISCO) usando hexano–EtOAc como sistema de solventes para obtener el compuesto deseado (11,85 g, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,02 – 1,31 (m, 3 H) 1,42 – 1,68 (m, 3 H) 1,75 (d, J = 9,09 Hz, 4 H) 3,33 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,40 (t, J =

14,02 Hz, 2 H) 8,92 (s, 1 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{15}H_{19}ClF_2N_4O_4$, 393; experimental 393.

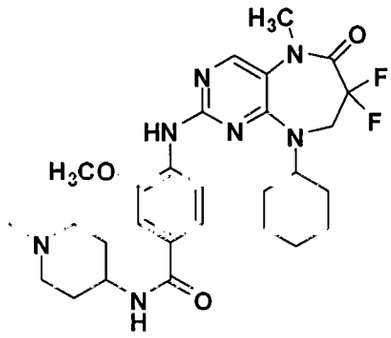
[0427] 2–Cloro–9–ciclohexil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: En un recipiente de base redonda, se disolvió el compuesto 4–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclohexil)amino)–3,3–difluoro–2–oxobutanoato de etilo (11,85 g, 31,35 mmol) en ácido acético (30 mL) y se añadió hierro en polvo (3,51 g, 62,7 mmol). Luego se enfrió el recipiente de base redonda hasta 0 °C en un baño de hielo. Tras 10 min, se añadió HCl concentrado (12 mL) gota a gota usando embudo de adición y se continuó la reacción a 60 °C en un baño de aceite precalentado hasta la desaparición del material de partida. Luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se alcalinizó con solución al 10% de NaOH a 0 °C. Todo se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc. Luego se separó el filtrado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío seguido de precipitación en éter para obtener el compuesto deseado (6,0 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,96 – 1,85 (m, 10 H) 4,02 (t, J = 11,37 Hz, 2 H) 4,47 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 11,02 (br. s., 1 H). [M+H] calc. para $C_{13}H_{15}ClF_2N_4O$, 317; experimental 317.

[0428] 2–Cloro–9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: A una solución de compuesto 2–cloro–9–ciclohexil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (6,0 g, 18,98 mmol) en 30 mL de DMA se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 1,138 g, 28,47 mmol) a 0 °C , seguido de la adición gota a gota de yoduro de metilo (1,42 mL, 22,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Todo se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío seguido de precipitación en éter/EtOA para obtener el compuesto deseado (3,0 g, 47,9% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,97 – 1,85 (m, 10 H) 3,33 (s, 3 H) 4,15 (t, J = 12,88 Hz, 2 H) 4,44 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{14}H_{17}ClF_2N_4O$, 331; experimental 331.

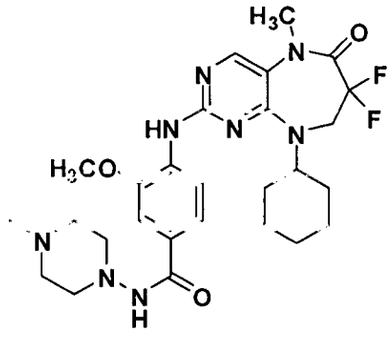
[0429] Ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico: 2–Cloro–9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (2,77 g, 8,8 mmol), ácido 4–amino–3–metoxibenzoico (1,61 g, 9,6 mmol), *i*–PrOH (30 mL) y HCl conc. (30 gotas) se calentaron hasta 95 °C durante 18 horas. En este momento, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para revelar el producto en forma de un sólido de color tostado (2,74 g, 70% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,21 (d, J = 12,13 Hz, 1 H) 1,23 – 1,42 (m, 2 H) 1,53 – 1,78 (m, 5 H) 1,82 (d, J = 12,63 Hz, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,26 (t, J = 12,38 Hz, 2 H) 4,52 (t, J = 11,62 Hz, 1 H) 7,47 – 7,65 (m, 2 H) 8,13 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,28 – 8,45 (m, 1 H) 9,43 (br. s., 1 H). [M+H] calc. para $C_{22}H_{25}F_2N_5O_4$, 462; experimental 462.

[0430] Compuesto 33: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



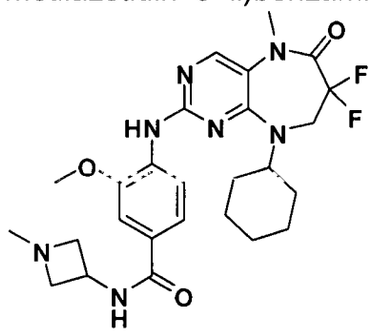
[0431] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–amino 4–metilpipridina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,19–1,26 (m, 2 H) 1,39 (m, 2 H) 1,50 – 1,71 (m, 5 H) 1,78–1,85 (m, 6 H) 1,96 (t, J = 10,9 Hz, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,79 (d, J = 10,6 Hz, 2 H) 3,74 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 13,2 Hz, 2 H) 4,46 (m., 1 H) 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,51 (br. s., 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,1 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$, 558; experimental 558.

Compuesto 34: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida



[0432] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–amino 4–metilpiperazina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δppm 1,20–1,85 (m, 10 H) 2,18 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 3 H) 3,22 – 3,47 (m, 7 H) 3,93 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 7,44 (br. s., 1 H) 7,42 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{36}F_2N_8O_3$, 559; experimental 559.

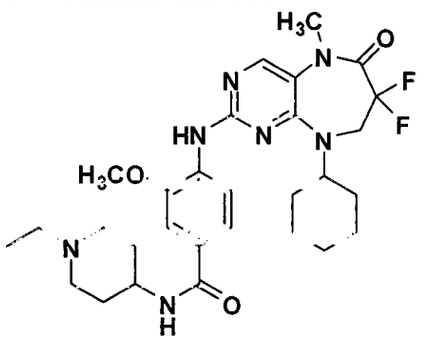
Compuesto 35: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida



[0433] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y clorhidrato de 1–metilazetidin–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,18–1,82 (m, 12 H) 2,32 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,62 (s, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,4 Hz, 2 H) 4,47 (m, 1 H) 4,45 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1

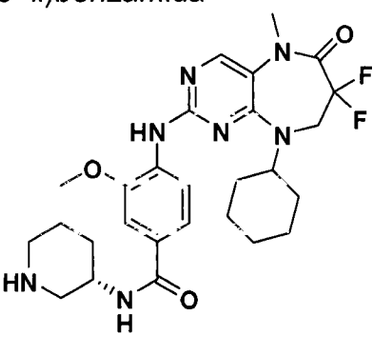
H) 7,53 (s, 1 H) 7,90 (s., 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 5,8 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_3$, 530; experimental 530.

Compuesto 36: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



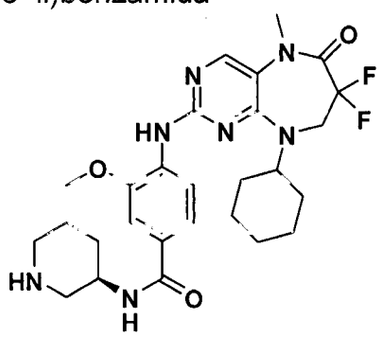
[0434] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–(3–aminopropil)pirrolidin–2–ona. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,00 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,17 (m, 2 H) 1,35–1,80 (m, 12 H) 2,32 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,87 (br. d., 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,76 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,64 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 8,14 (d, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{39}F_2N_7O_3$, 572; experimental 572.

Compuesto 37: (*S*)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida



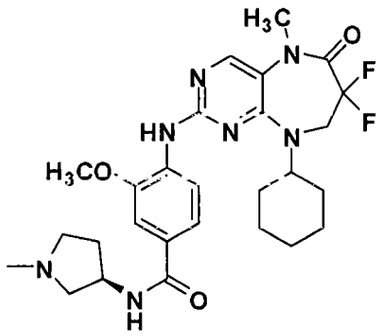
[0435] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (*S*)–1–Boc–3–aminopiperidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml) y se purificó el producto usando HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,08–1,95 (m., 14 H) 2,40 (t, J = 7,38 Hz, 2 H) 2,80 (br. s., 1 H) 2,96 (br. s., 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,81 (br. s., 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,64 Hz, 2 H) 4,45 (m, 1 H) 7,34 – 7,55 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

Compuesto 38: (*R*)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida



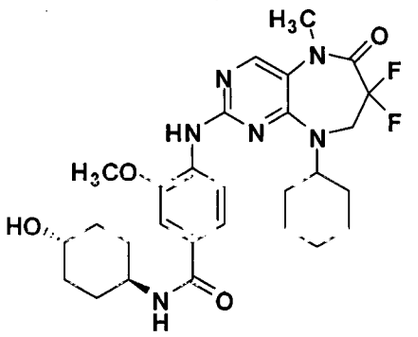
[0436] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (*R*)–1–Boc–3–aminopiperidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml) y se purificó el producto usando HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,15–1,95 (m., 14 H) 2,52 (t, J = 7,38 Hz, 2 H) 2,92 (br. d., 1 H) 3,07 (br. d., 1 H) 3,39 (s, 3 H) 3,81 (br. s., 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,64 Hz, 2 H) 4,45 (m, 1 H) 7,34 – 7,55 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

Compuesto 39: (R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpirrolidin–3–il)benzamida



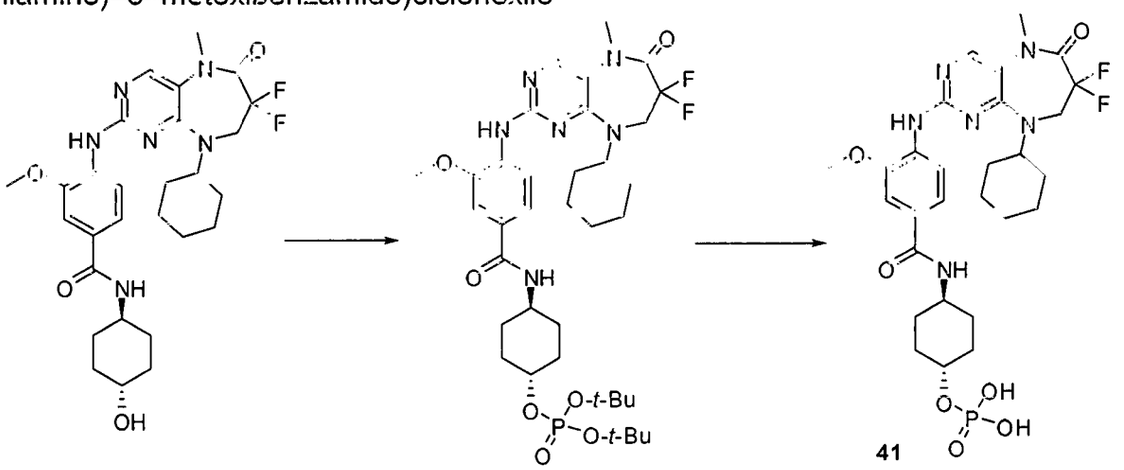
[0437] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y diclorhidrato de 1–metil–3–(*R*)–aminopirrolidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,15 – 1,90 (m, 12 H) 2,18 (m, 1H) 2,26 (s, 3 H) 2,32 – 2,56 (m, 2 H) 2,60 – 2,68 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,07 (t, J = 13,52 Hz, 2 H) 4,34 – 4,54 (m, 2 H) 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (br. s., 1 H) 7,90 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 8,40 (br. s., 1 H). Punto de fusión: 98–99 °C. [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

Compuesto 40: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1r,4r)–4–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida



[0438] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y *trans*–4–aminociclohexanol. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,12–1,69 (m, 12 H) 1,83 (br. m., 6 H) 3,34 (s, 3 H) 3,72 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,14 Hz, 2 H) 4,45 (m, 1H) 4,59 (br s., 1 H) 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,51 (br. s., 1 H) 7,89 (s, 1 H), 8,10 (br d., 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{36}F_2N_6O_4$, 559; experimental 559.

Compuesto 41: dihidrógeno–fosfato de (1R,4R)–4–(4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)ciclohexilo



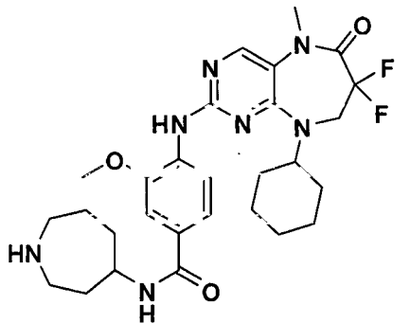
40 41

[0439] (1R,4R)–4–(4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)ciclohexilfosfato de di–ter–butilo: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1r,4r)–4–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida (214 mg, 0,383 mmol) se suspendió en DMA (4 mL) y se trató con tetrazol (3% en peso en agua, 4,50 mL, 1,53 mmol) y dietilfosforamidita de di–ter–butilo (0,23 mL, 0,827 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió hasta –10 °C y se trató con peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 0,3 mL). Luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió otra porción de peróxido de hidrógeno (30%, 0,3 mL) y se agitó durante 3 h. Una solución de $Na_2S_2O_5$ (500 mg) en agua (5 mL) se añadió luego lentamente a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se vertió gota a gota en una mezcla de $NaHCO_3$ (sat. ac., 25 mL) y agua (25 mL) con agitación. El

precipitado resultante se agitó vigorosamente hasta que resultó una suspensión fina y el precipitado se filtró y se purificó por HPLC (acetonitrilo – agua, tamponado con 10 mM de NH_4HCO_3) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42,0 mg, 15%). [M+H] calc. para $C_{36}H_{53}F_2N_6O_7P$, 751; experimental 751,5.

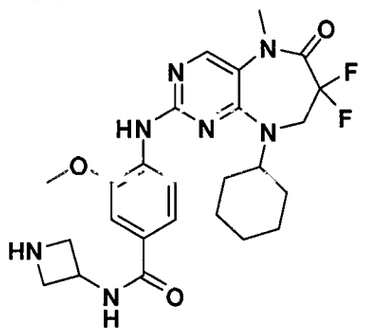
[0440] dihidrógeno–fosfato de (1R,4R)–4–(4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)ciclohexilo: El (1r,4r)–4–(4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)ciclohexilfosfato de di–ter–butilo (42,0 mg, 0,0560 mmol) se disolvió en diclorometano (1 mL) y metanol (0,2 mL) y se trató con HCl (4 N, dioxano, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se concentró al vacío. El material crudo se suspendió en acetonitrilo, se agitó vigorosamente durante 20 min y el sólido fino resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23,0 mg, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,10 – 1,37 (m, 3 H) 1,37 – 1,53 (m, 4 H) 1,56 – 1,69 (m, 3 H) 1,68 – 1,77 (m, 2 H) 1,77 – 1,95 (m, 4 H) 1,98 – 2,07 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,71 – 3,83 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,98 – 4,11 (m, 1 H) 4,20 (t, J = 12,88 Hz, 2 H) 4,43 – 4,54 (m, 1 H) 7,50 (dd, J = 8,34, 1,77 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_6O_7P$, 639; experimental 639.

Compuesto 42: N–(azepan–4–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida



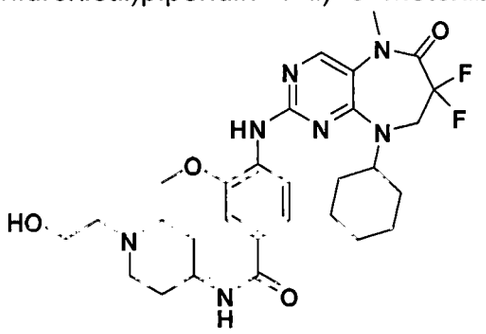
[0441] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–N–Boc–hexahidroazepin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml) y se purificó el producto usando HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,10–2,05 (m, 16 H) 2,88 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 3,01 (br. s., 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,34 (br. s., 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,26 Hz, 3 H) 4,46 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,23 – 8,30 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$, 558; experimental 558.

Compuesto 43: N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida



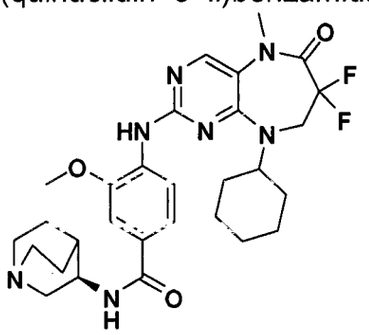
[0442] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–N–Boc–3–aminoazetidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml) y se purificó el producto usando HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,22 – 1,85 (m, 10 H) 3,32 (s, 3 H) 3,35 – 3,41 (m, 1 H) 3,79 (br. s., 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,01 – 4,11 (m, 4 H) 4,47 (m, 1 H) 7,45 – 7,58 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,86 (br. d., 1 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{31}F_2N_7O_3$, 516; experimental 516.

Compuesto 44: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



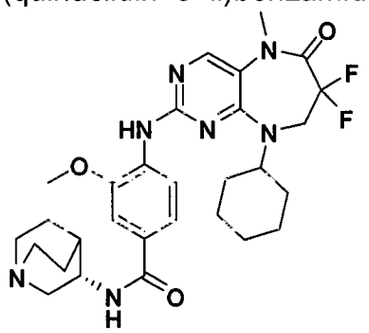
[0443] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 2–(4–aminopiperidin–1–il)etanol. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,20 (m, 1 H) 1,39 (m, 3 H) 1,54–1,90 (m, 10 H) 2,02 (t, J = 10,99 Hz, 2 H) 2,38 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,89 (d, J = 10,86 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,49 (br. s., 2 H) 3,74 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,45 (m, 2 H) 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,51 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26(d, J = 8,0 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{39}F_2N_7O_4$, 588; experimental 588.

Compuesto 45: (R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida



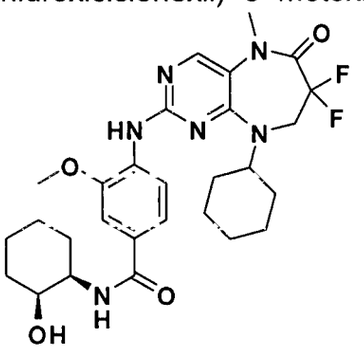
[0444] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (*R*)–(+)–3–aminoquinuclidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,10–1,43 (m, 3 H) 1,57–1,92 (m, 12 H) 2,69 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,71 (m, 3 H) 2,89 (m, 1 H) 3,13 (m, 1 H) 3,31 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 3,97 – 4,16 (m, 2 H) 4,45 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,49 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,14 (d, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26(d, J = 8,0 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{37}F_2N_7O_3$, 570; experimental 570.

Compuesto 46: (S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida



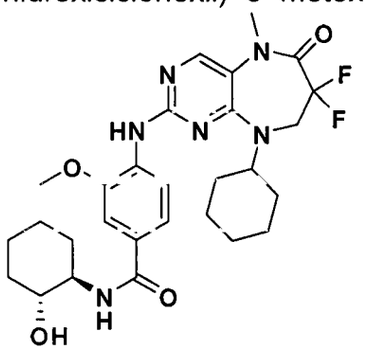
[0445] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (*S*)–(–)–3–aminoquinuclidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,10–1,42 (m, 3 H) 1,57–1,92 (m, 12 H) 2,71–89 (m, 4 H) 2,96 (m, 1 H) 3,13 (m, 1 H) 3,31(s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 3,97 – 4,10 (m, 2 H) 4,45 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,50 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,19 (d, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26(d, J = 8,0 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{37}F_2N_7O_3$, 570; experimental 570.

Compuesto 47: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((*cis*)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida



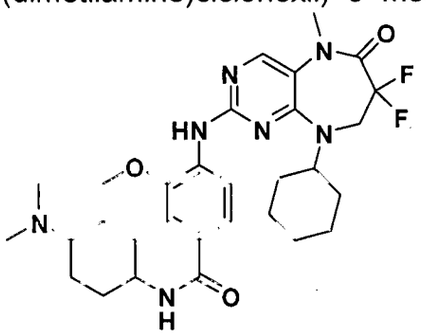
[0446] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y *cis*–(±)–2–aminociclohexanol. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,13–1,93 (m, 18 H) 3,31 (s, 3 H) 3,73 – 3,91 (m, 2 H) 3,95(s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,47 (m, 1 H) 4,70 (br. s., 1 H) 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,53 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{36}F_2N_6O_4$, 559; experimental 559.

Compuesto 48: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((*trans*)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida



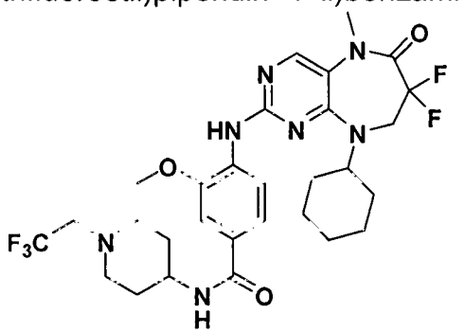
[0447] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y *trans*–(±)–2–aminociclohexanol. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,11–1,93 (m, 18 H) 3,32 (s, 1 H) 3,45 (m, 1 H) 3,64 (m, 1 H) 3,95(s, 3 H) 4,07 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,48 (m, 1 H) 4,64 (br. s., 1 H) 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,55 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 8,06 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{36}F_2N_6O_4$, 559; experimental 559.

Compuesto 49: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(dimetilamino)ciclohexil)–3–metoxibenzamida



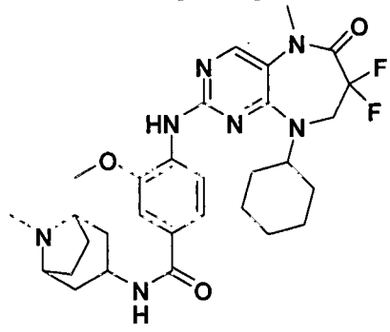
[0448] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y N1,N1–dimetilciclohexan–1,4–diamina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,11–1,96 (m, 18 H) 2,17 (s, 6 H) 3,31 (s, 3 H) 3,73 (m, 1 H) 3,92 9m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,52 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 7,42 – 7,59 (m, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 8,11 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). Punto de fusión: 208–214 °C. [M+H] calculado para $C_{30}H_{41}F_2N_7O_3$, 586; experimental 586.

Compuesto 50: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida



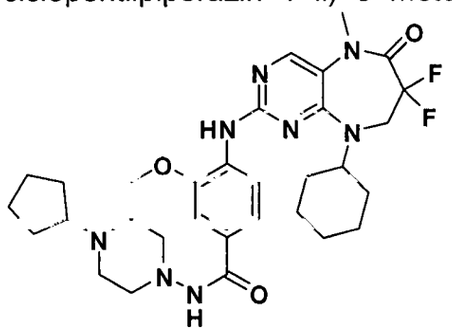
[0449] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–N–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,15–1,44 (m, 4 H) 1,55–1,89 (m, 10 H) 2,42 (t, J = 8,0 Hz, 2 H) 2,94 (br. d., 2 H) 3,17 (q, J = 10,11 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,78 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,50 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,15 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). Punto de fusión: 213–215 °C. [M+H] calculado para $C_{29}H_{36}F_5N_7O_3$, 626; experimental 626.

Compuesto 51: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(8–metil–8–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il)benzamida



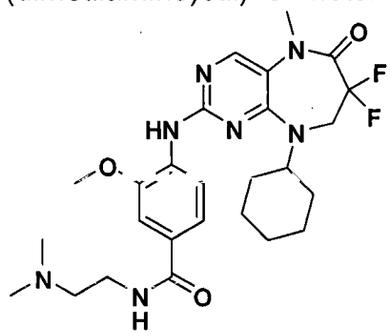
[0450] El compuesto del titulo se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y diclorhidrato de 8–metil–8–azabiciclo [3,2,1] octan–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,13–1,45 (m, 4 H) 1,37–1,85 (m, 12 H) 1,99 (s, 2 H) 2,29 (br. s., 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 3,97 – 4,22 (m, 3 H) 4,45 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,49 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,15 (d, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,25 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{30}H_{39}F_2N_7O_3$, 584; experimental 584.

Compuesto 52: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–ciclopentilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida



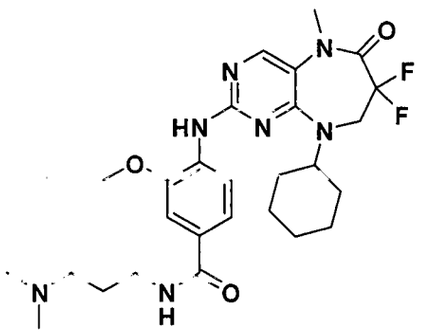
[0451] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–N–ciclopentilpiperzin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,11–1,92 (m, 18 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,31 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,44 (m, 1 H) 7,41(d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,43 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H). Punto de fusión: 98–99 °C. [M+H] calculado para $C_{31}H_{42}F_2N_8O_3$, 613; experimental 613.

Compuesto 53: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–(dimetilamino)etil)–3–metoxibenzamida



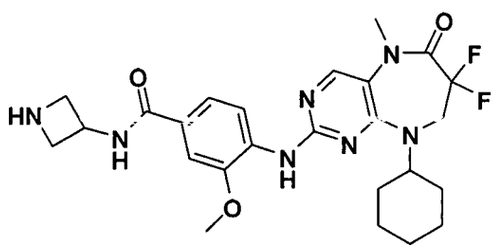
[0452] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y N,N–dimetiletilendiamina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,13 – 1,27 (m, 2 H) 1,27 – 1,51 (m, 2 H) 1,51 – 1,86 (m, 6 H) 2,17 (s, 6 H) 2,39 (t, J = 7,8 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,38 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,52 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,35 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{35}F_2N_7O_3$, 532; experimental 532.

Compuesto 54: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida



[0453] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y N,N–dimetil–1,3–propanediamina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,14–1,49 (m, 3 H) 1,53–1,87 (m., 9 H) 2,13 (s, 6 H) 2,25 (t, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,29 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,26 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,51 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,48 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{37}F_2N_7O_3$, 546; experimental 546.

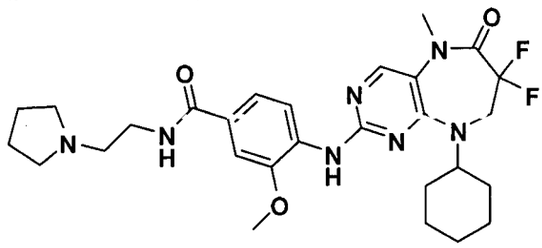
Compuesto 55: N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida



[0454] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–

ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–N–Boc–3–aminoazetidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml) y el compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,13 – 1,28 (m, 1 H) 1,33 – 1,46 (m, 2 H) 1,59 – 1,66 (m, 2 H) 1,75 – 1,87 (m, 4 H) 3,32 (s, 3 H) 3,67 – 3,80 (m, 4 H) 3,95 (s, 3 H) 4,07 (t, 2 H) 4,4 – 4,5 (m, 1 H) 4,65 – 4,83 (m, 1 H) 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,81 (d, J = 6,8 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{25}H_{31}F_2N_7O_3$ 516; experimental 516.

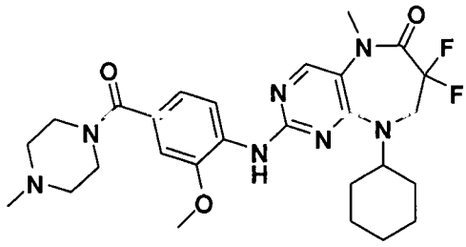
Compuesto 56: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–(pirrolidin–1–il)etil)benzamida



[0455] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 2–(pirrolidin–1–il)etanamina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,22 (m, 1H) 1,38 (m, 2 H) 1,65 (t, J = 13,1 Hz, 3 H) 1,79 – 1,92 (m, 6 H) 2,03 (m, 2 H) 3,08 (m, 2 H) 3,33

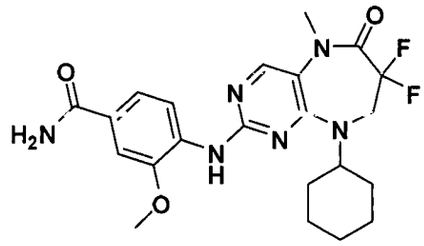
(s, 3 H) 3,35 (d, J = 5,8 Hz, 2 H) 3,61 (m, 4 H) 3,96 (s, 3 H) 4,12 (t, J = 13,0 Hz, 2 H) 4,40 – 4,58 (m, 1 H) 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 1,3 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,7 (dd, J = 10,1, 1,3 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$ 558; experimental 558.

Compuesto 57: 9–ciclohexil–7,7–difluoro–2–(2–metoxi–4–(4–metilpiperazin–1–carbonil)–fenilamino)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



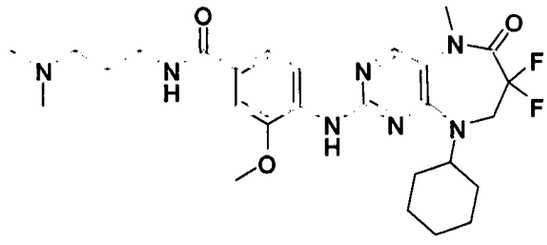
[0456] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y N–metilpiperazina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,27 – 1,35 (m, 2 H) 1,54 – 1,67 (m, 3 H) 1,72 – 1,84 (m, 5 H) 2,83 (s, 3 H) 3,31 (d, J = 3,2 Hz, 3 H) 3,91 (d, J = 4,6 Hz, 3 H) 3,95 – 4,33 (m, 10 H) 4,39 – 4,54 (m, 1 H) 7,06 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 1,0 Hz, 1 H) 8,10 – 8,18 (m, 1 H) 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$ 544; experimental 544.

Compuesto 58: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida



[0457] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y cloruro de amonio. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,10 – 1,41 (m, 3 H) 1,54 – 1,86 (m, 7 H) 3,32 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,17 (t, J = 12,5 Hz, 2 H) 4,44 – 4,55 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{22}H_{26}F_2N_6O_3$ 461; experimental 461.

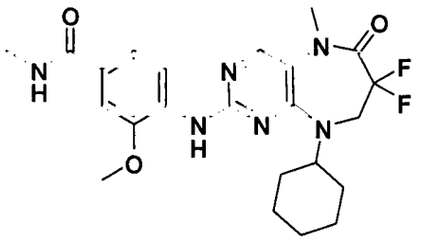
Compuesto 59: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida



[0458] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general

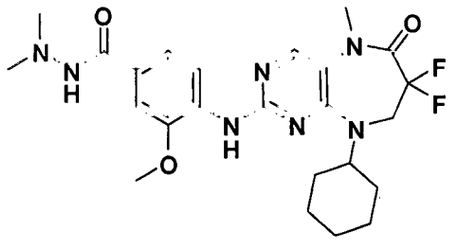
para la síntesis del enlace amida usando HATU y N,N–dimetil–1,3–propandiamina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,16 – 1,30 (m, 2 H) 1,43 – 1,57 (m, 3 H) 1,58 – 1,80 (m, 2 H) 2,67 (m, 6 H) 2,91 – 3,01 (m, 2 H) 3,20 (br. s., 3 H) 3,22 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,02 (t, J = 13,0 Hz, 2 H) 4,36 (quin., 1 H) 7,39 (d, J = 6,1 Hz, 1 H) 7,43 (br. s., 1 H) 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 8,10 – 8,13 (m, 1 H) 8,31 (br. s., 1 H) 8,50 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{37}F_2N_7O_3$ 546; experimental 546.

Compuesto 60: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–metilbenzamida



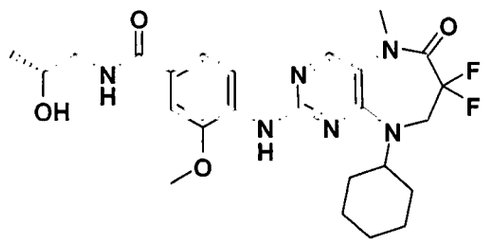
[0459] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y metilamina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,13 – 1,42 (m, 2 H) 1,52 – 1,91 (m, 8 H) 2,80 (d, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,16 (t, 2 H) 4,49 (quin, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 4,3 Hz, 1 H) 8,58 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_6O_3$ 475; experimental 475.

Compuesto 61: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N',N'–dimetilbenzohidrazida



[0460] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y N,N–dimetil–hidrazina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,15 – 1,43 (m, 2 H) 1,53 – 1,92 (m, 8 H) 2,92 (s, 6 H) 3,32 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,14 (t, J = 13,0 Hz, 2 H) 4,42 – 4,52 (m, 1 H) 7,44 – 7,52 (m, 2 H) 8,20 – 8,27 (m, 2 H) 8,49 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{31}F_2N_7O_3$ 504; experimental 504.

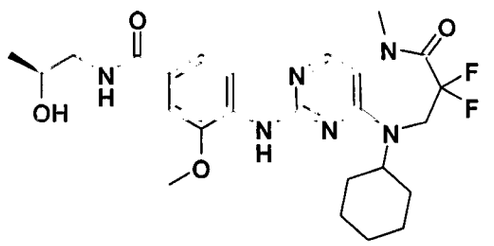
Compuesto 62: (R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida



[0461] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general

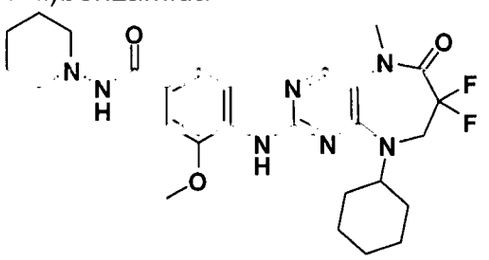
para la síntesis del enlace amida usando HATU y (S)–1–aminopropan–2–ol. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3 H) 1,12 – 1,41 (m, 3 H) 1,55 – 1,87 (m, 8 H) 1,70 – 1,88 (m, 4 H) 3,21 (q, J = 6,3 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,77 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,16 (t, J = 13,0 Hz, 2 H) 4,49 (quin., J = 12,1 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,41 – 8,47 (m, 1 H) 8,51 – 8,57 (m, 1 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{32}F_2N_6O_4$ 519; experimental 519.

Compuesto 63: (S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida



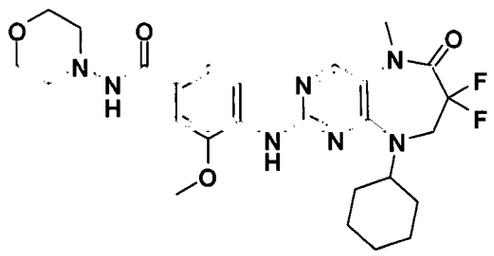
[0462] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (R)–1–aminopropan–2–ol. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3 H) 1,12 – 1,41 (m, 3 H) 1,55 – 1,87 (m, 8 H) 1,70 – 1,88 (m, 4 H) 3,21 (q, J = 6,3 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,77 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,16 (t, J = 13,0 Hz, 2 H) 4,49 (quin., J = 12,1 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,41 – 8,47 (m, 1 H) 8,51 – 8,57 (m, 1 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{32}F_2N_6O_4$ 519; experimental 519.

Compuesto 64: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–1–il)benzamida



[0463] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y piperidin–1–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,15 – 1,90 (m, 16 H) 3,16 (br. s., 6 H) 3,32 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,14 (t, 2 H) 4,48 (quin, 1 H) 7,47 (d, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,22 (d, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,47 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$ 544; experimental 544.

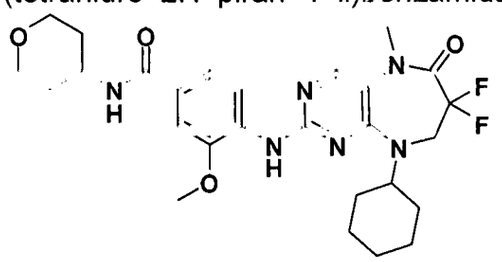
[0464] Compuesto 65: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–morfolinobenzamida



[0465] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general

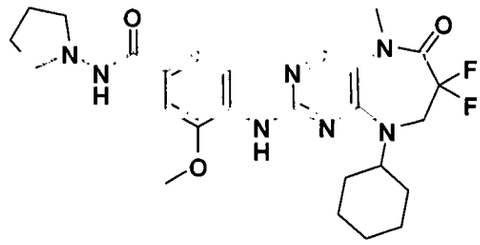
para la síntesis del enlace amida usando HATU y morfolin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,12 – 1,41 (m, 2 H) 1,59 – 1,86 (m, 8 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,31 (s, 3 H) 3,67 (br. s., 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,16 (t, 2 H) 4,38 – 4,54 (m, 1 H) 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 8,14 (d, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,57 (br. s., 1 H) 9,57 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_4$ 546; experimental 546.

Compuesto 66: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(tetrahidro–2H–piran–4–il)benzamida



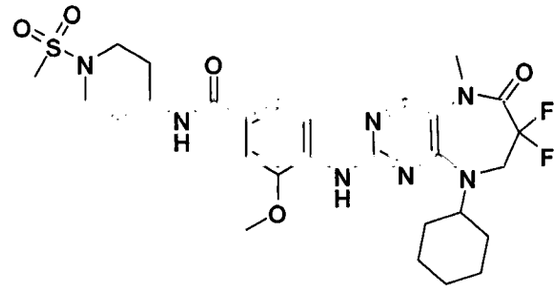
[0466] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y tetrahidro–2H–piran–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,08 – 1,43 (m, 3 H) 1,49 – 1,90 (m, 11 H) 3,19 – 3,32 (m, 3 H) 3,32 – 3,46 (m, 2 H) 3,84 – 3,92 (m, 2 H) 3,94 (d, J = 9,0 Hz, 3 H) 3,97 – 4,08 (m, 1 H) 4,07 – 4,23 (m, 2 H) 4,38 – 4,58 (m, 1 H) 7,42 – 7,61 (m, 2 H) 8,06 – 8,17 (m, 1 H) 8,24 (br. s., 2 H) 8,62 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_6O_4$ 545; experimental 545.

Compuesto 67: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–1–il)benzamida



[0467] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y pirrolidin–1–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,12 – 1,45 (m, 3 H) 1,55 – 1,90 (m, 7 H) 2,02 (br. s., 4 H) 3,33 (s, 3 H) 3,52 (br. s., 4 H) 3,97 (s, 3 H) 4,14 (t, 2 H) 4,49 (quin, 1 H) 7,48 (d, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,31 (d, 1 H) 8,42 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_3$ 530; experimental 530.

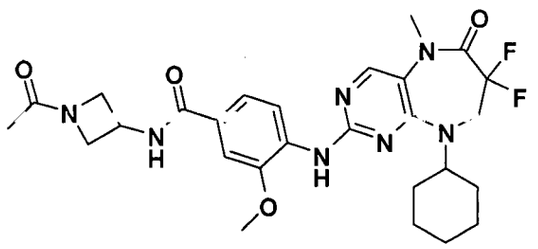
Compuesto 68: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)piperidin–4–il)benzamida



[0468] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–

ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–(metilsulfonil)piperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,03 – 1,35 (m, 3 H) 1,47 – 1,90 (m, 11 H) 2,75 – 2,80 (m, 1 H) 2,82 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,79 – 3,86 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,08 (t, 1 H) 4,36 – 4,47 (m, 1 H) 7,43 (dd, J = 8,6, 1,77 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,22 (d, 1 H) 8,41 (br. s., 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_5S$ 622; experimental = 622

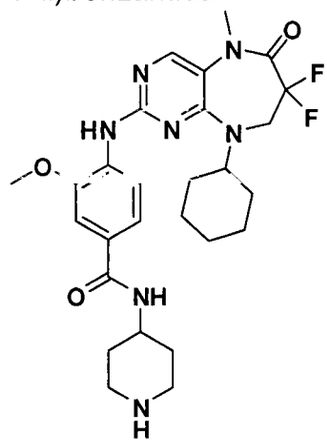
Compuesto 69: N–(1–acetilazetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida



[0469] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–(3–aminoazetidin–1–il)etanona. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,20 (t, J = 12,4 Hz, 1 H) 1,34 – 1,45 (bq, 2 H) 1,57 – 1,68 (m, 3 H) 1,78 (s, 3 H) 1,84 (m, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,88 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,03 – 4,12 (m, 4 H) 4,42 (t, J = 8,2 Hz, 1 H) 4,45 – 4,51 (m, 1 H) 4,68 (q, J = 6,8 Hz, 3 H) 7,51 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1 H)

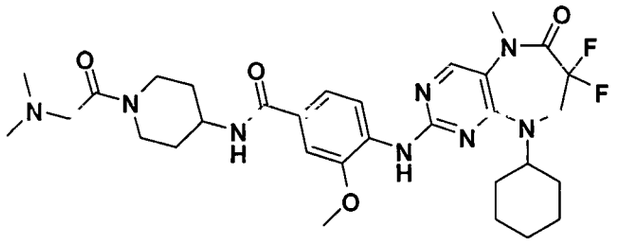
8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{33}F_2N_7O_4$ 558; experimental 558.

Compuesto 70: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida



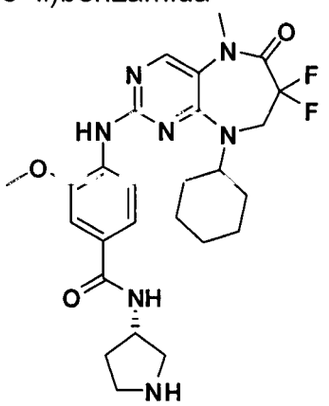
[0470] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–N–Boc 4–amino piperidina. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml). El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,11 – 1,27 (m, 1 H) 1,30 – 1,51 (m, 4 H) 1,52 – 1,69 (m, 3 H) 1,69 – 1,90 (m, 6 H) 2,41 – 2,59 (m, 2 H) 2,97 (d, J = 12,38 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,73 – 3,89 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,52 Hz, 2 H) 4,38 – 4,52 (m, 1 H) 7,48 (dd, J = 8,34, 1,77 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$ 544; experimental 544.

Compuesto 71: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



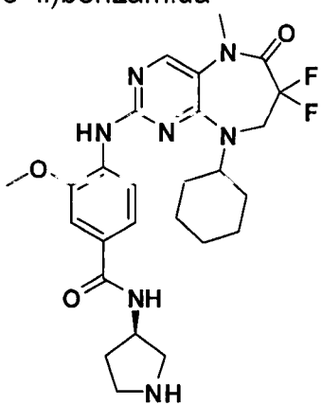
[0471] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida y cloruro de 2–(dimetilamino)acetilo. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,14 – 1,25 (m, 1 H) 1,33 – 1,46 (m, 3 H) 1,48 – 1,65 (m, 3 H) 1,72 – 1,90 (m, 6 H) 2,35 (s, 6 H) 2,72 (t, J = 12,2 Hz, 1 H) 2,72 (t, 1 H) 3,10 (t, J = 11,8 Hz, 1 H) 3,31 (s, 3 H) 3,47 (d, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,5 Hz, 2 H) 3,97 – 4,12 (m, 2 H) 4,35 (d, 1 H) 4,46 (br. s., 1 H) 7,47 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1 H). Melting point: 190–191°C. [M+H] calculado para $C_{31}H_{42}F_2N_8O_4$ 629; experimental 629.

Compuesto 72: (S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–3–il)benzamida



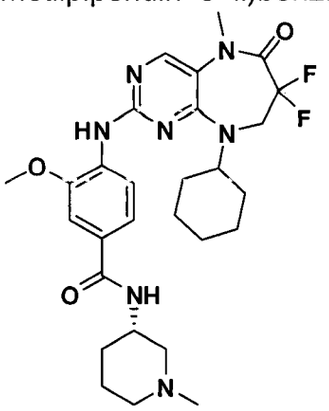
[0472] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (S)–1–N–Boc–3–aminopirolidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml). El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar una base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,09 – 1,28 (m, 1 H) 1,30 – 1,47 (m, 2 H) 1,51 – 1,72 (m, 4 H) 1,73 – 1,88 (m, 4 H) 1,90 – 2,06 (m, 1 H) 2,64 (dd, J = 11,24, 4,93 Hz, 1 H) 2,75 (ddd, J = 10,67, 7,89, 6,44 Hz, 1 H) 2,82–3,03 (m , 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,52 Hz, 2 H) 4,23 – 4,37 (m, 1 H) 4,39 – 4,53 (m, 1 H) 7,44 – 7,50 (m, 1 H) 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). Melting point: 258–163 °C. [M+H] calculado para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_3$ 530; experimental 530.

Compuesto 73: (R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–3–il)benzamida



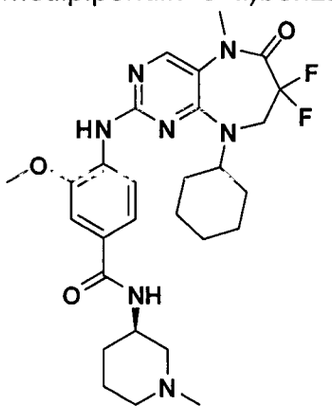
[0473] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (R)–1–N–Boc–3–aminopirolidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml). El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,11 – 1,27 (m, 1 H) 1,28 – 1,47 (m, 2 H) 1,52 – 1,71 (m, 4 H) 1,71 – 1,89 (m, 4 H) 1,89 – 2,04 (m, 1 H) 2,64 (dd, J = 11,12, 5,05 Hz, 1 H) 2,75 (ddd, J = 10,74, 7,96, 6,32 Hz, 1 H) 2,83 – 3,03 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,52 Hz, 2 H) 4,22 – 4,36 (m, 1 H) 4,38 – 4,54 (m, 1 H) 7,47 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). Melting point: 195–198 °C. [M+H] calc. para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_3$ 530; experimental 530.

Compuesto 74: (S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–3–il)benzamida



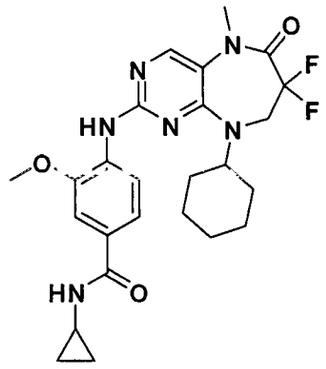
[0474] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (S)–1–metilpiperidin–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,17 – 1,26 (m, 2 H) 1,29 – 1,46 (m, 3 H) 1,55 – 1,73 (m, 5 H) 1,75 – 1,90 (m, 6 H) 2,23 (br s, 3 H) 2,64 – 2,78 (m, 1 H) 2,79 – 2,95 (m, 1 H) 3,31 (s, 3 H) 3,90 – 4,01 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,07 (t, J = 12,63 Hz, 2 H) 4,37 – 4,53 (m, 1 H) 7,47 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$ 558; experimental 558.

Compuesto 75: (R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–3–il)benzamida



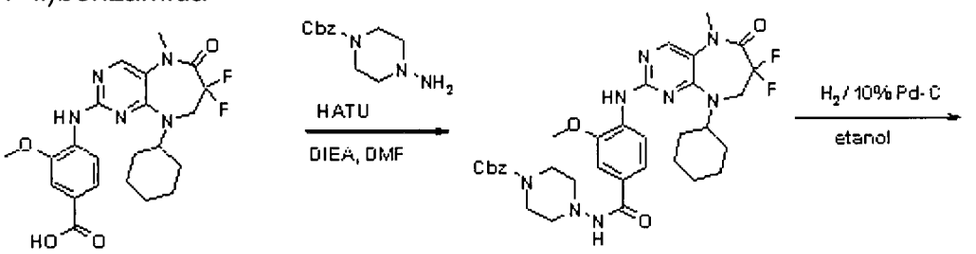
[0475] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (R)–1–metilpiperidin–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,15 – 1,26 (m, 2 H) 1,29 – 1,46 (m, 3 H) 1,55 – 1,73 (m, 5 H) 1,75 – 1,90 (m, 6 H) 2,17 (s, 3 H) 2,63 – 2,69 (m, 1 H) 2,78 – 2,84 (m, 1 H) 3,31 (s, 3 H) 3,90 – 4,01 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 12,63 Hz, 2 H) 4,41 – 4,51 (m, 1 H) 7,47 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,09 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,32 Hz, 1 H) . [M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$ 558; experimental 558.

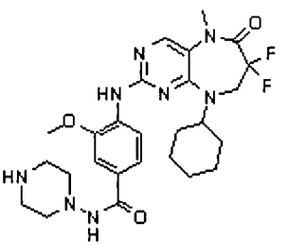
Compuesto 76: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–ciclopropil–3–metoxibenzamida



[0476] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y ciclopropilamina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,50 – 0,61 (m, 2 H) 0,70 (dd, J = 7,07, 2,27 Hz, 2 H) 1,31 – 1,48 (m, 2 H) 1,51 – 1,70 (m, 4 H) 1,71 – 1,91 (m, 4 H) 2,81 (dt, J = 7,14, 3,63 Hz, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,03 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) 4,46 (t, J = 11,62 Hz, 1 H) 7,40 – 7,55 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 3,79 Hz, 1 H) [M+H] $C_{25}H_{30}F_2N_6O_3$ calc. para 501; experimental 501.

Compuesto 77: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperazin–1–il)benzamida



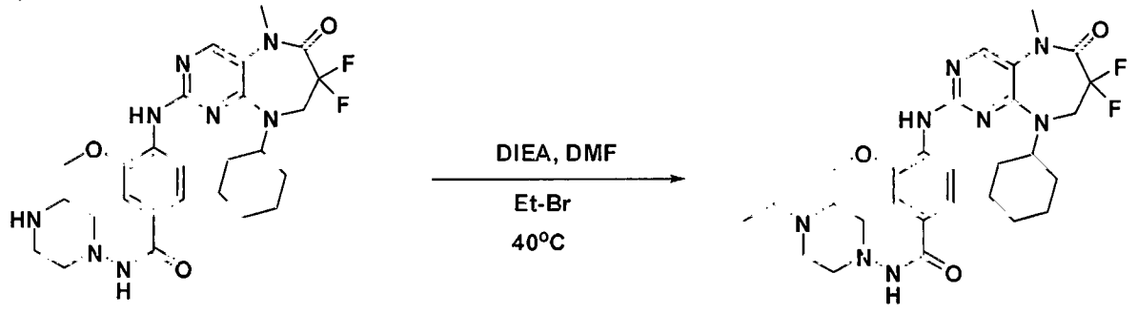


[0477] 4–(4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)piperazin–1–carboxilato de bencilo: El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–aminopiperazin–1–carboxilato de bencilo.

[0478] 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperazin–1–il)benzamida: 4–(4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)piperazin–1–carboxilato de bencilo (850 mg, 1,25 mmols) se

disolvió en etanol (15 mL), se añadió Pd–C al 10% (170 mg, 20% en peso) bajo una atmósfera inerte y se hidrogenó usando un balón durante 8 h. Luego se filtró la solución a través de un lecho de celite y se evaporó para dar el producto (630 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,12–1,89 (m, 10 H) 2,70 – 2,85 (m, 8 H) 3,31 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,26 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 7,42(d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,44 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{35}F_2N_6O_3$, 545; experimental 545.

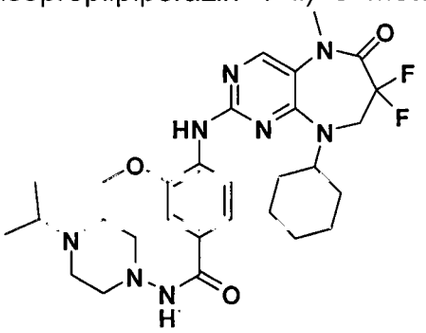
Compuesto 78: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–etilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida



[0479] 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperazin–1–il)benzamida (108 mg, 0,2 mmols), bromuro de etilo (33 mg, 0,3 mmols) y N,N–diisopropiletilamina (106 µL, 0,3 mmols) se mezclaron en un vial con tapa a rosca (5 mL) en DMF (2 mL), se calentó a 40 °C durante 5–8 h, luego se purificó para proveer el compuesto del título (76,9 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,14 – 1,89 (m, 10 H) 2,33 (q, J = 6,99 Hz, 2 H) 2,48 (m, 4 H) 2,93 (t, J = 4,55 Hz, 4 H) 3,31(s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,22 Hz, 2 H) 4,45 (m, 1 H). 7,41(d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,43 (s, 1 H)

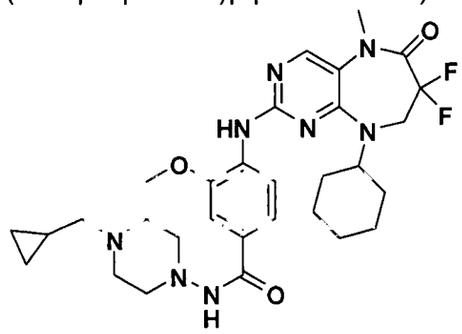
7,90 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{28}H_{38}F_2N_8O_3$, 572; experimental 572.

Compuesto 79: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–isopropilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida



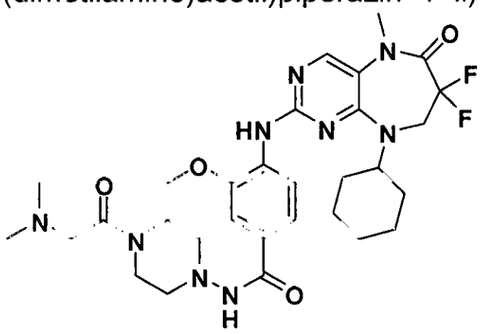
[0480] El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento que es análogo al descrito en conexión con 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–isopropilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida excepto por bromuro de isopropilo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,98 (d, J = 6,32 Hz, 6 H) 1,16 – 1,89 (m, 10 H) 2,66 (dt, J = 12,95, 6,54 Hz, 1 H) 2,53 (m, 4 H) 2,92 (t, J = 4,42 Hz, 4 H) 3,31 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,26 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H). 7,41(d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,44 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 9,35 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{40}F_2N_8O_3$, 587; experimental 587.

Compuesto 80: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamidametoxibenzamida



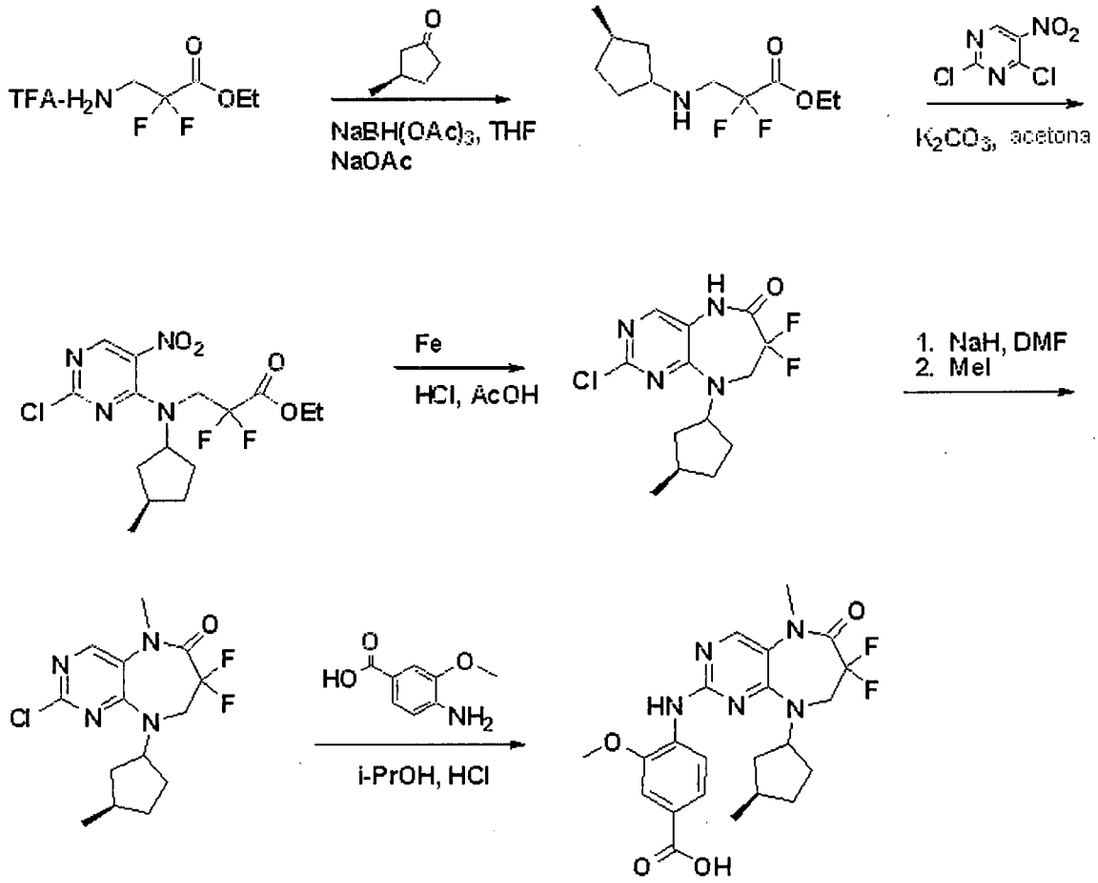
[0481] El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento que es análogo al descrito en conexión con 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–isopropilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida excepto por el (bromometil) ciclopropano. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,08 (q, J = 4,88 Hz, 2 H) 0,38 – 0,58 (m, 2 H) 0,70 – 0,93 (m, 1 H) 1,14–1,89 (m, 10 H) 2,19 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,52 (m, 4 H) 2,95 (m, 4 H) 3,31 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,44 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{30}H_{40}F_2N_8O_3$, 599; experimental 599.

Compuesto 31: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–(dimetilamino)acetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida



[0482] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperazin–1–il)benzamida usando un procedimiento que es análogo al descrito en conexión con formación de amida excepto por N, N–dimetilglicina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,12 – 1,39 (m, 10 H) 2,19 (s, 6 H) 2,89 (br. s., 2 H) 2,94 (br. s., 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,54 (br. s., 2 H) 3,63 (br. s., 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 4,46 (m, 1 H) 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,44 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,33 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{30}H_{41}F_2N_9O_4$, 630; experimental 630.

Compuesto 82: ácido 4–(7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico



[0483] 4–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)((3R)–3–metilciclopentil)amino)–3,3–difluoro–2–oxobutanoato de etilo: Luego se obtuvo 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)((3R)–3–metilciclopentil)amino)–2,2–difluoropropanoato de etilo por medio de aminación reductiva de 4–amino–3,3–difluoro–2–oxobutanoato de etilo y (R)–3–metilciclopentanona. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 2,4–dicloronitropirimidina para obtener 4–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)((3R)–3–metilciclopentil)amino)–3,3–difluoro–2–oxobutanoato de etilo. El producto se trituró y se recogió. ^{1}H RMN (400 MHz,

DMSO–d_6) δ ppm 0,87 – 1,03 (m, 3 H) 1,16 – 1,34 (m, 4 H) 1,47 – 2,18 (m, 6 H) 3,62 – 3,81 (m, 1 H) 4,25 (q, J = 7,07 Hz, 4 H) 8,94 (s, 1 H). m/z 393.

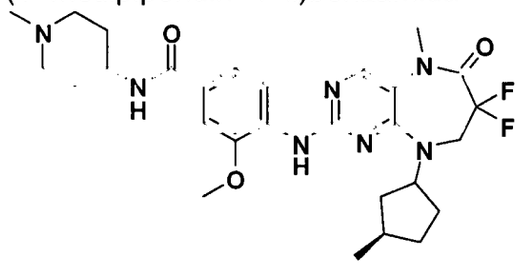
[0484] 2–cloro–7,7–difluoro–9–((3R)–3–metilciclopentil)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: el compuesto 4–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)((3R)–3–metilciclopentil)amino)–3,3–difluoro–2–oxobutanoato de etilo se disolvió en AcOH y luego se enfrió en un baño de hielo (a veces, se cristaliza con enfriamiento). Se añadió hierro en polvo (2 equivalentes) seguido de la adición lenta de HCl (15 mL, conc.). Después de 10 minutos, la reacción se transfirió a un baño de calentamiento y se dejó bajo agitación a 60 °C durante 5 horas. La reacción luego se enfrió, la barra de agitación y el hierro sin reaccionar se eliminaron con un imán (o por filtración a través de papel) y el volumen del solvente se redujo en aproximadamente 75% en un rotovap. La mezcla luego se diluyó con agua helada (150 mL) y EtOAc (1500 mL), las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 150 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ sat. (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener un jarabe marrón. La trituración con EtOAc (15 mL) y éter (100 mL) para extraer un sólido acanelado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,91 – 2,29 (m, 10 H) 3,80 – 4,20 (m, 2 H) 4,81 – 5,07 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 11,07 (br. s., 1 H). m/z 317.

[0485] 2–cloro–7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: 2–Cloro–7,7–difluoro–9–((3R)–3–metilciclopentil)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona se metiló en posición 5 usando hidruro de sodio y yoduro de metilo. Después de 30 minutos, la reacción se juzgó completa por medio de LCMS, se vertió en hielo, la solución se acidificó con HCl 1 N, el producto se filtró en

forma de un sólido tostado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,91 – 2,22 (m, 10 H) 3,34 (s, 3 H) 4,04 – 4,35 (m, 2 H) 4,72 – 5,04 (m, 1 H) 8,35 (s, 1 H). m/z 331,2 $(M+H)^+$.

[0486] Ácido 4–(7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico: 2–Cloro–7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (500 mg, 1,51 mmol) y 4–amino–3–metoxibenzoico (316,0 mg, 1,89 mmol) se pesaron en un recipiente. Se separó el ácido 4–metilbencensulfónico monohidratado (230,0 mg, 1,21 mmol) en un recipiente separado y se disolvió en dioxano (15 ml). La solución ácida tóxica se añadió luego al recipiente que contenía los dos materiales de partida. La reacción se agitó a 85 °C durante 48 horas seguido de 100 °C durante 48 horas más. La mezcla de color marrón oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de papel. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (15 ml). m/z 462,4 $(M+H)^+$.

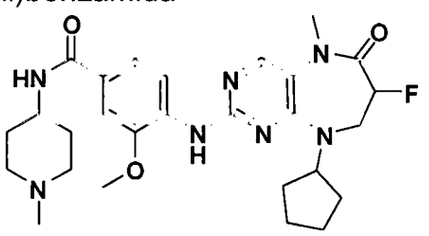
Compuesto 83: 4–(7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0487] A una mezcla de ácido 4–(7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico, 1–metilpiperidin–4–amina (1,1 equivalentes) y DIEA (3–6 equivalentes) en 20 mL de DMF anhidra, se añadió HATU (1,5 a 2

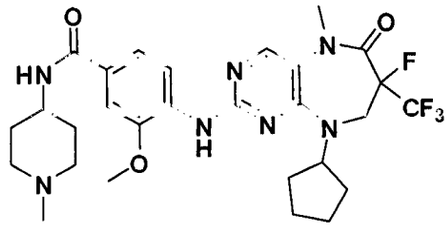
equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 seguido de purificación con HPLC. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,96 – 1,06 (m, 3 H) 1,06 – 2,12 (m, 13 H) 2,16 (s, 3 H) 2,77 (d, J = 11,87 Hz, 2 H) 3,32 (br. s., 3 H) 3,65 – 3,80 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,97 – 4,12 (m, 2 H) 4,73 – 4,96 (m, 1 H) 7,44 – 7,52 (m, 2 H) 7,97 (d, J = 6,06 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,25 (d, 2 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$ 558; experimental 558.

Compuesto 84: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



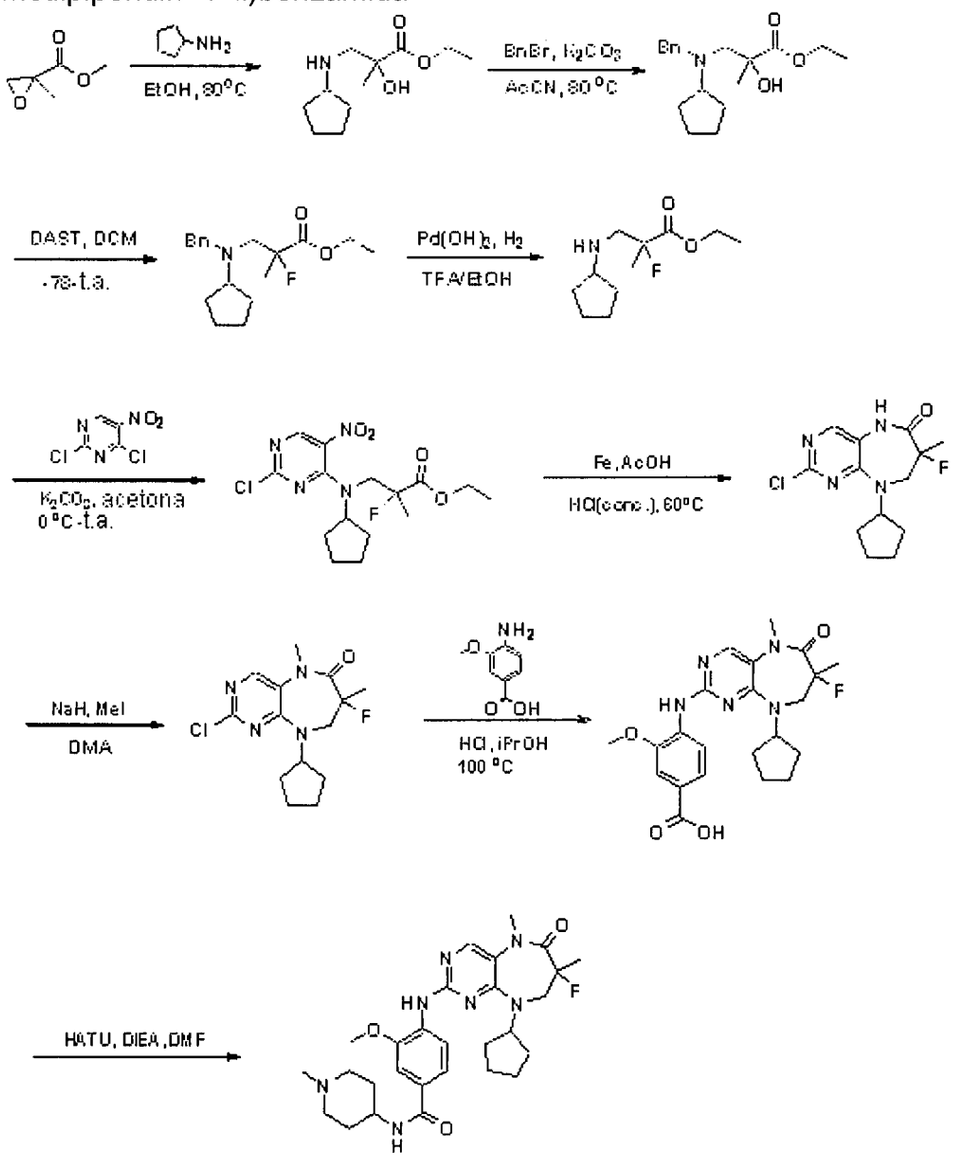
[0488] El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en conexión con el compuesto 3 excepto en que se usó 2–fluoro–beta–alaninato como el material de partida. El producto final se purificó en HPLC en fase inversa como sal de TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,55 – 1,87 (m, 11 H) 1,91 – 2,08 (m, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,79 (d, J = 11,4 Hz, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,61 – 3,83 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,77 (quin., J = 8,3 Hz, 1 H) 5,52 (qd, 1 H) 7,47 (dd, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,11 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,33 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{36}FN_7O_3$ 526; experimental 526.

Compuesto 85: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–(trifluorometil)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0489] El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento análogo al descrito en conexión con el compuesto 3 excepto en que se usó ácido 2–(aminometil)–2,3,3,3–tetrafluoropropanoico como el material de partida. El producto final se purificó en HPLC en fase inversa como sal de TFA. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,46 – 1,76 (m, 10 H) 1,83 – 2,09 (m, 4 H) 2,19 (s, 3 H) 2,80 (d, J = 11,9 Hz, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 3,69 – 3,81 (m, 1 H) 3,89 (t, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,15 – 4,35 (q, 1 H) 4,72 (quin., J = 8,1 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{35}F_4N_7O_3$ 594; experimental 594.

Compuesto 86: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0490] 3–(ciclopentilamino)–2–hidroxi–2–metilpropanoato de etilo: Una mezcla de 2–metilglicidato de metilo (3,18 g, 27 mmol) y ciclopentilamina (4 mL, 41 mmol) en etanol (50 mL) se calentó a 80 °C durante 3 d. La mezcla de reacción luego se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$,

salmuera y agua. La fase orgánica se secó, se concentró para dar un residuo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional (3,9 g, 60%). [M+H] calculado para $C_{11}H_{21}NO_3$, 216; experimental 216.

[0491] 3–(bencil(ciclopentil)amino)–2–hidroxi–2–metilpropanoato de etilo: A 3–(ciclopentilamino)–2–hidroxi–2–metilpropanoato de etilo (3,9 g, 18 mmol) en 50 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, se añadió bromuro de bencilo (3,2 ml, 27,2 mmol) gota a gota, seguido por K_2CO_3 (7,5 g, 54,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Luego se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró a un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Hex/EtOAc = 100:1 a 10:1) para dar 4,2 g de producto (77%). [M+H] calculado para $C_{18}H_{27}NO_3$, 306; experimental 306.

[0492] 3–(bencil(ciclopentil)amino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo: **A** 3–(bencil(ciclopentil)amino)–2–hidroxi–2–metilpropanoato de etilo (4,2 g, 14 mmol) en 50 ml de diclorometano a –78 °C, se añadió DAST (2,7 ml, 21 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego se diluyó con diclorometano, se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró a un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Hex/EtOAc = 40:1 a 20:1) para dar 3,5 g de producto (83%) como un líquido amarillo claro. [M+H] calculado para $C_{18}H_{26}FNO_2$, 308; experimental 308.

[0493] 3–(ciclopentilamino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo: Una solución de 3–(bencil(ciclopentil)amino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo (3,5 g, 11,4 mmol) en etanol (30 mL) se hidrogenó con $Pd(OH)_2$ (20%, 400 mg, 0,57 mmol) en presencia de TFA (11,4 mmol) a presión atmosférica durante 20

h. La mezcla de reacción se filtró a través celite. El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc/H2O, la fase acuosa se alcalinizó a pH = 11–12 con NaOH 1N. La fase orgánica luego se secó y se concentró para dar el producto (2,1 g, 85%) como liquido amarillo claro. [M+H] calculado para $C_{11}H_{20}FNO_2$, 218; experimental 218.

[0494] 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo: A una solución de 2,4–dicloro–5–nitropirimidina (2,14 g, 11,0 mmol) en acetona anhidra (30 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de compuesto de 3–(ciclopentilamino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo (2 g, 9,22 mmol) en acetona (10 mL) durante 10 min. Después de lo cual se agregó, carbonato de potasio (3,8 g, 27,7 mmol) se añadió y el total se agitó a ta durante 18 h. Después de evaporar al vacío, el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un residuo rojo que se usó directamente en la próxima etapa. [M+H] calculado para $C_{15}H_{20}ClFN_4O_4$, 375; experimental 375.

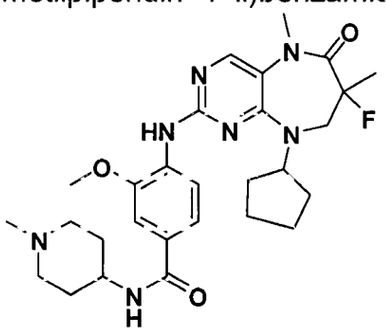
[0495] 2–Cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–7–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: A una suspensión de 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo (3,4 g, 9 mmol), hierro reducido (1,2 g, 23 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. Luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se alcalinizó con solución 10% de NaOH a 0 °C. El total se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc. El filtrado luego se separó. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío seguido por precipitación del éter

para suministrar el producto (620 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,42 – 1,67 (m, 7 H) 1,72 (d, J = 4,0 Hz, 2 H) 1,77 – 1,91 (m, 2 H) 3,58 – 3,77 (m, 2 H) 5,01 (t, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 10,36 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{13}H_{16}ClFN_4O$, 299; experimental 299.

[0496] 2–Cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: A una solución de 2–cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–7–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (3 mmol) en 10 mL de DMA se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 124 mg, 3,1 mmol) a 0 °C , seguido por la adición gota a gota de yoduro de metilo (0,193 mL, 3,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 1 h. El total se volcó en hielo–agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío y se usó en la próxima etapa de reacción. [M+H] calculado para $C_{14}H_{18}ClFN_4O$, 313; experimental 313.

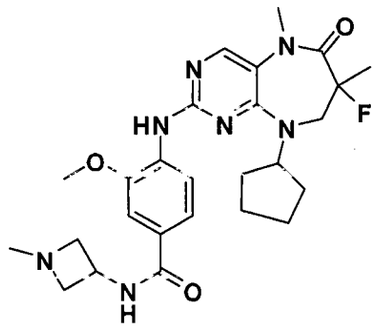
[0497] ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico: Una mezcla de 2–cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (obtenido anteriormente), ácido 4–amino–3–metoxibenzoico (585 mg, 3,5 mmol), isopropanol (10 ml), agua (5 mL) y ácido clorhídrico concentrado (10 gotas) se agitó a 100 °C durante 20 h. El sólido se filtró para dar el producto como un sólido blanco (396 mg). [M+H] calculado para $C_{22}H_{26}FN_5O_4$, 444; experimental 444.

[0498] Compuesto 87: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



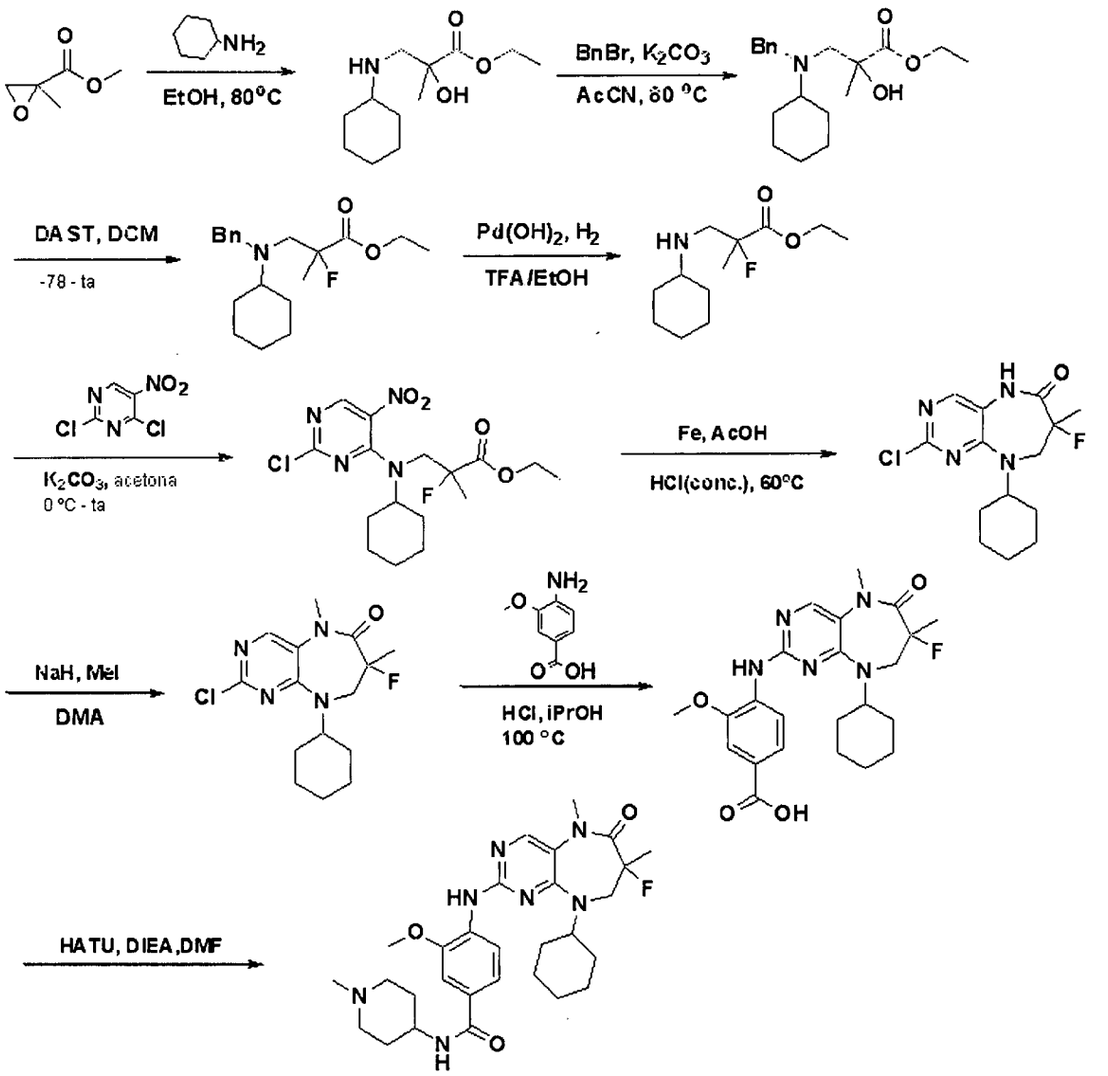
[0499] El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico y 1–metilpiperidin–4–amina como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU. El compuesto final se purificó por HPLC en fase reversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,41 – 1,65 (m, 6 H) 1,65 – 1,86 (m, 6 H) 1,93 (d, J = 3,3 Hz, 1 H) 2,07 (s, 1 H) 2,04 (d, J = 13,1Hz, 1 H) 2,81 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 2,78 (d, J = 4,6 Hz, 3 H) 2,99 – 3,17 (m, 2 H) 3,27 (s, 4 H) 3,48 (d, J = 11,6 Hz, 2 H) 4,83 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,43 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) 8,98 (br. s., 1 H) 9,54 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{38}FN_7O_3$, 540; experimental 540.

[0500] Compuesto 88: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y clorhidrato de 1–metilazetidin–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase reversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,44 – 1,65 (m, 5 H) 1,65 – 1,88 (m, 4 H) 1,88 – 2,01 (m, 1 H) 2,92 (dd, J = 4,7, 2,4 Hz, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,01 – 4,25 (m, 2 H) 4,31 – 4,55 (m, 2 H) 4,64 – 4,89 (m, 2 H) 7,44 – 7,63 (m, 2 H) 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,97 – 9,09 (m, 1 H) 9,78 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{34}FN_7O_3$, 512; experimental 512.

[0501] Compuesto 89: 4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0502] 3–(ciclohexilamino)–2–hidroxi–2–metilpropanoato de etilo: Una mezcla de 2–metilglicidato de metilo (3,2 mL, 30 mmol) y ciclohexilamina (5,2 mL, 45 mmol) en etanol (50 mL) se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción luego se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y agua. La fase orgánica se secó, se concentró para dar un residuo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional (6,7 g, 97%). [M+H] calculado para $C_{12}H_{23}NO_3$, 230; experimental 230.

[0503] 3–(bencil(ciclohexil)amino)–2–hidroxi–2–metilpropanoato de etilo: Al 3–(ciclohexilamino)–2–hidroxi–2–metilpropanoato de etilo (6,7 g, 29,2 mmol) en 50 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, se añadió bromuro de bencilo (5,2 ml, 43,8 mmol) gota a gota, seguido por K_2CO_3 (12 g, 87,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Luego se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró a un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Hex/EtOAc = 100:1 a 10:1) para dar 7 g de producto (75%). [M+H] calculado para $C_{19}H_{29}NO_3$, 320; experimental 320.

[0504] 3–(bencil(ciclohexil)amino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo: A 3–(bencil(ciclohexil)amino)–2–hidroxi–2–metilpropanoato de etilo (7 g, 21,9 mmol) en 50 ml de diclorometano a –78 °C, se añadió DAST (4,3 ml, 32,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego se diluyó con diclorometano, se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró a un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Hex/EtOAc = 40:1 a 20:1) para dar 6,8 g de producto (97%) como líquido amarillo claro. [M+H] calculado para $C_{19}H_{28}FNO_2$, 322; experimental 322.

[0505] 3–(ciclohexilamino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo: Una solución de 3–(bencil(ciclohexil)amino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo (1,6 g, 5 mmol) en etanol (20 mL) se hidrogenó con $Pd(OH)_2$ (20%, 176 mg, 0,25 mmol) en presencia de TFA (5 mmol) a presión atmosférica durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc/H2O, la fase acuosa se alcalinizó a pH = 11–12 con NaOH 1N. La fase orgánica luego se secó y se concentró para dar el producto (1,1 g,

95%) como líquido amarillo claro. [M+H] calculado para $C_{12}H_{22}FNO_2$, 232; experimental 232.

[0506] 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclohexil)amino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo: A una solución de 2,4–dicloro–5–nitropirimidina (970 mg, 5 mmol) en acetona anhidra (20 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 3–(ciclohexilamino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo (1,1 g, 4,76 mmol) en acetona (5 mL) durante 10 min. Después de lo cual se añadió, carbonato de potasio (1,66 g, 12 mmol) y el total se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de evaporar al vacío, el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un residuo rojo (1,9 g) que se usó directamente en la próxima etapa. [M+H] calculado para $C_{16}H_{22}ClFN_4O_4$, 389; experimental 389.

[0507] 2–Cloro–9–ciclohexil–7–fluoro–7–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: A una suspensión de 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclohexil)amino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo (1,9 g, 4,76 mmol), hierro reducido (0,66 g, 12 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. Luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se alcalinizó con solución de NaOH 10% a 0 °C. El total se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc. El filtrado luego se separó. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío seguido por precipitación en éter para proporcionar el compuesto del título (780 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. [M+H] calculado para $C_{14}H_{18}ClFN_4O$, 313; experimental 313.

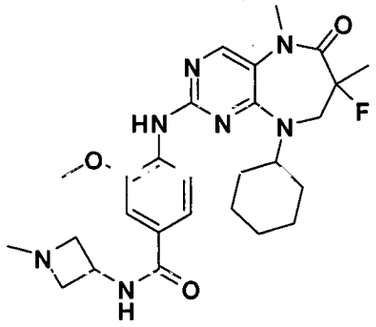
[0508] 2–Cloro–9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: A una solución de 2–cloro–9–ciclohexil–7–fluoro–7–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (313 mg, 2,85 mmol) en 10 mL de DMA se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 44 mg, 1,1 mmol) a 0 °C , seguido por la adición gota a gota de yoduro de metilo (0,07 mL, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El total se volcó en hielo–agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío y se usó en la próxima etapa de reacción (330 mg). [M+H] calculado para $C_{15}H_{20}ClFN_4O$, 327; experimental 327.

[0509] Ácidó 4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico: Una mezcla de 2–cloro–9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (330 mg, 1 mmol), ácido 4–amino–3–metoxibenzoico (184 mg, 1,1 mmol), isopropanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 gotas) se agitó a 100 °C durante 20 h. El sólido se filtró para dar 146 mg de producto como un sólido blanco (32%). [M+H] calculado para $C_{23}H_{28}FN_5O_4$, 458; experimental 458.

[0510] 4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida: El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al que se describe en relación con el Compuesto 87 excepto que se usó el 3–(ciclohexilamino)–2–fluoro–2–metilpropanoato de etilo, obtenido a partir del material inicial disponible en el comercio 2–metiloxirano–2–carboxilato

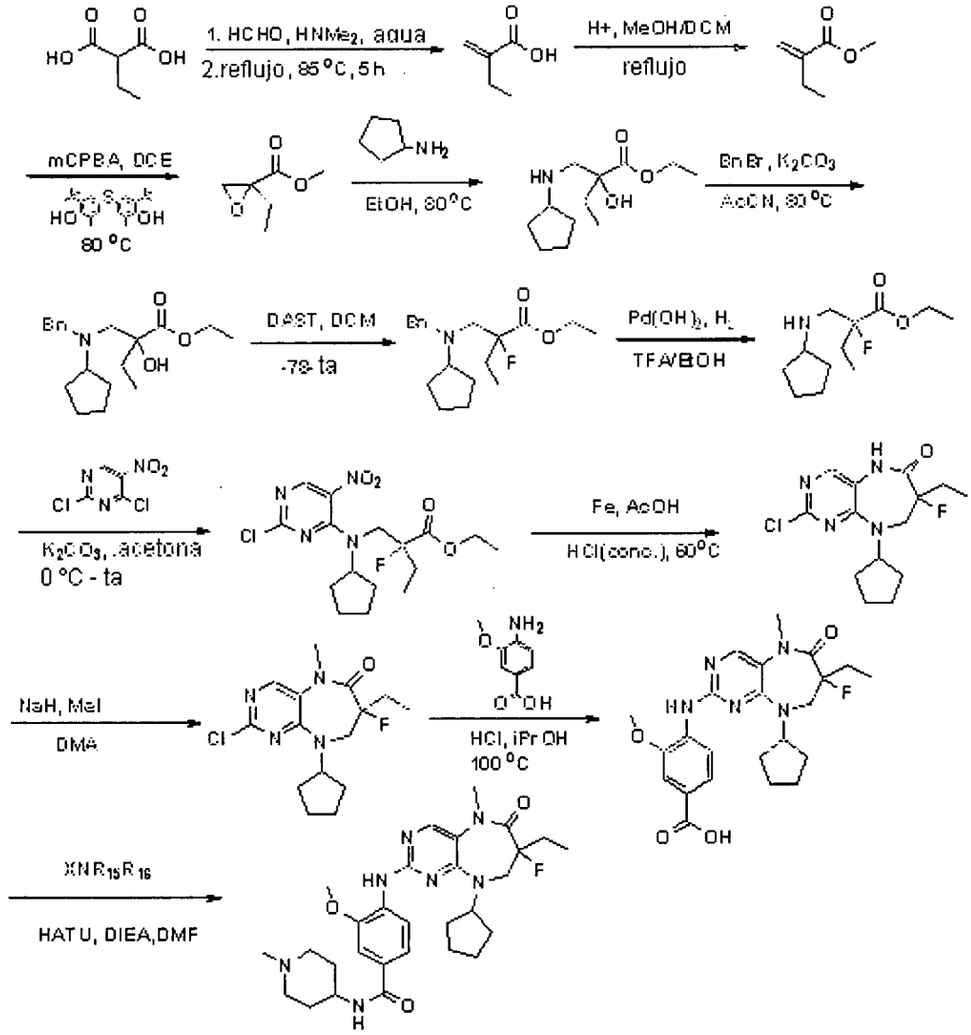
de metilo y el compuesto final se purificó por HPLC en fase reversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,04 – 1,36 (m, 2 H) 1,28 – 2,08 (m, 17 H) 2,19 (s, 3 H) 2,81 (d, *J* = 10,6 Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,60 – 3,85 (m, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,45 (m, 1 H) 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,97 – 8,20 (m, 2 H) 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{40}FN_7O_3$, 554; experimental 554.

[0511] Compuesto 90: 4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y clorhidrato de 1–metilazetidin–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase reversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,39 (m, 2 H) 1,62–2,06 (m, 14 H), 2,29 (s, 1 H) 2,50 (s, 3 H)3,25 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H) 3,47 (s, 3 H) 3,80 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H) 3,88 – 4,09 (m, 2 H) 4,16 (s, 3 H) 4,52 – 4,77 (m, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{36}FN_7O_3$, 526; experimental 526.

[0512] Compuesto 91: (R)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0513] Ácido 2–metilenbutanoico: El ácido etilmalónico (25,8 g, 195 mmol) se disolvió en 200 mL de agua y se añadieron 37% de formaldehído (15 mL, 200 mmol) y dietilamina (2M en THF, 100 mL, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego se sometió a reflujo a 80 °C durante 5 h. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl

concentrado, se extrajo con diclorometano (3 × 200 mL). Los extractos combinados se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto como un líquido transparente (14 g, 72%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H) 2,35 (q, *J* = 7,3 Hz, 2 H) 5,66 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H).

[0514] 2–metilenbutanoato de metilo: una mezcla de ácido 2–metilenbutanoico (14 g, 140 mmol), ácido metasulfónico (40 gotas) en diclorometano (200 mL) y metanol (50 mL) se sometió a reflujo 80 °C durante 3 d. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con $NaHCO_3$. El extracto orgánico luego se secó con Na_2SO_4, se concentró a vacío bajo y temperatura baja. (<20 °C) para dar el producto como líquido transparente (rendimiento cuantitativo). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H) 2,33 (q, *J* = 7,3 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 5,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H) 6,13 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H).

[0515] 2–etiloxirano–2–carboxilato de metilo: una mezcla de 2–metilenebutanoato de metilo (140 mmol), mCPBA (77%, 67 g, 300 mmol) y 4,4'–tiobis(2–ter–butil–6–metilfenol) (250 mg, 0,7 mmol) en 100 ml de 1,2–dicloroetano seco se sometió a reflujo 80 °C durante 2 d. Luego se enfrió, el sólido se filtró. El filtrado se lavó con Na_2SO_3, $NaHCO_3$, salmuera y agua hasta la limpidez. Luego se concentró a un líquido amarillo claro (7,5 g, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,02 (td, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 3 H) 1,78 (dq, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 1 H) 2,10 (dq, *J* = 15,4, 7,6 Hz, 1 H) 2,80 (dd, *J* = 5,8, 1,0 Hz, 1 H) 3,05 (dd, *J* = 5,8, 1,0 Hz, 1 H) 3,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H).

[0516] 2–((ciclopentilamino)metil)–2–hidroxibutanoato de etilo: una mezcla de 2–etiloxirano–2–carboxilato de metilo (1,9 g, 15 mmol) y ciclopentilamina

(2,2 mL, 22 mmol) en etanol (50 mL) se calentó a 80 °C durante 3 d. La mezcla de reacción luego se concentró, se diluyó conEtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y agua. La fase orgánica se secó, se concentró para dar un residuo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,7 g, 80%). [M+H] calculado para $C_{12}H_{23}NO_3$, 230; experimental 230.

[0517] 2–((bencil(ciclopentil)amino)metil)–2–hidroxibutanoato de etilo: A 2–((ciclopentilamino)metil)–2–hidroxibutanoato de etilo (2,7 g, 12 mmol) en 50 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, se añadió bromuro de bencilo (2,1 ml, 18 mmol) gota a gota, seguido por K_2CO_3 (5 g, 35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Luego se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró a un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Hex/EtOAc = 100:1 a 4:1) para dar 2,9 g de producto (77%). [M+H] calculado para $C_{19}H_{29}NO_3$, 320; experimental 320.

[0518] 2–((bencil(ciclopentil)amino)metil)–2–fluorobutanoato de etilo: **A** 2–((bencil(ciclopentil)amino)metil)–2–hidroxibutanoato de etilo (2,9 g, 9,1 mmol) en 30 ml de diclorometano a –78 °C, se añadió DAST (2,4 ml, 18 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Luego se diluyó con diclorometano, se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró a un residuo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (Hex/EtOAc = 40:1 a 20:1) para dar 2,2 g de producto (75%) como líquido amarillo claro. [M+H] calculado para $C_{19}H_{28}FNO_2$, 322; experimental 322.

[0519] 2–((ciclopentilamino)metil)–2–fluorobutanoato de etilo: Una solución de 2–((bencil(ciclopentil)amino)metil)–2–fluorobutanoato de etilo (2,2 g, 6,8

mmol) en etanol (20 mL) se hidrogenó con $Pd(OH)_2$ (20%, 240 mg, 0,34 mmol) en presencia de TFA (6,8 mmol) a presión atmosférica durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc/H2O, la fase acuosa se alcalinizó a pH = 11–12 con NaOH 1N. La fase orgánica luego se secó y se concentró para dar el producto (1,38 g, 88%) como líquido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 4 H) 1,41 – 1,94 (m, 9 H) 2,88 – 3,08 (m, 3 H) 4,26 (qd, *J* = 7,12, 2,40 Hz, 2 H). [M+H] calculado para $C_{12}H_{22}FNO_2$, 232; experimental 232.

[0520] 2–(((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)metil)–2–fluorobutanoato de etilo: A una solución de 2,4–dicloro–5–nitropirimidina (1,4 g, 7,2 mmol) en acetona anhidra (50 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 2–((ciclopentilamino)metil)–2–fluorobutanoato de etilo (1,38 g, 6 mmol) en acetona (10 mL) durante 10 min. Después de lo cual se añadió, carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmol) se añadió y el total se agitó a ta durante 18 h. Después de evaporar al vacío, el residuo se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar un residuo rojo que se usó directamente en la próxima etapa (2,6 g). [M+H] calculado para $C_{16}H_{22}ClFN_4O_4$, 389; experimental 389.

[0521] 2–Cloro–9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: A una suspensión de 2–(((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)metil)–2–fluorobutanoato de etilo (2,6 g, 6 mmol), hierro reducido (840 mg, 15 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60

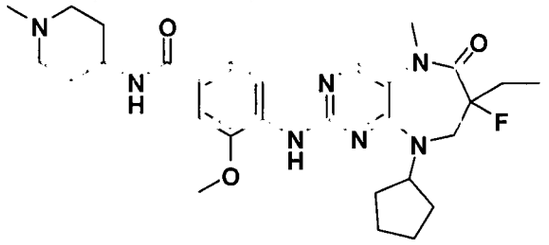
°C durante 18 h. Luego se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se alcalinizó con solución de NaOH 10% a 0 °C. El total se filtró a través celite, se lavó con EtOAc. El filtrado luego se separó. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío seguido por precipitación en éter para proporcionar el producto (0,9 g, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H) 1,53 – 1,91 (m, 10 H) 3,53 – 3,69 (m, 1 H) 3,78 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H) 5,05 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 10,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{14}H_{18}ClFN_4O$, 313; experimental 313.

[0522] 2–Cloro–9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: A una solución de 2–cloro–9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (890 mg, 2,85 mmol) en 10 mL de DMA se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 116 mg, 2,9 mmol) a 0 °C , seguido por la adición gota a gota de yoduro de metilo (0,18 mL, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 1 h. El total se volcó en hielo–agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4. La solución se concentró al vacío seguido por precipitación en éter/EtOA para proporcionar el producto el producto (750 mg, 80% de rendimiento) como un sólido tostado claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H) 1,55–1,98 (m, 10 H) 3,28 (s, 3 H) 3,70 – 3,93 (m, 2 H) 4,74 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{15}H_{20}ClFN_4O$, 327; experimental 327.

[0523] Ácido 4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico: una

mezcla de 2–cloro–9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (630 mg, 1,93 mmol), ácido 4–amino–3–metoxibenzoico (484 mg, 2,9 mmol), isopropanol (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 gotas) se agitó a 100 °C durante 20 h. El sólido se filtró para dar 730 mg de producto como un sólido blanco (83%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H) 1,56 (br. s., 3 H) 1,67 – 1,96 (m, 6 H) 3,28 (s, 3 H) 3,74 – 3,92 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,21 – 7,43 (m, 1 H) 7,47 – 7,69 (m, 2 H) 8,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 9,32 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{28}FN_5O_4$, 458; experimental 458.

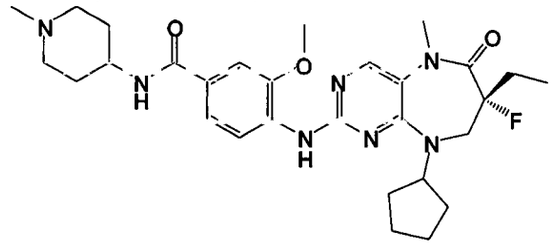
Compuesto 92: 4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0524] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9– ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,60–1,75 (m, 11 H) 1,84–2,09 (m, 5 H) 2,19 (s, 3 H) 2,30 (d, J = 11,1 Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,60 – 3,83 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,78 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,35 – 7,60 (m, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,32 (d, J = 8,3 Hz,

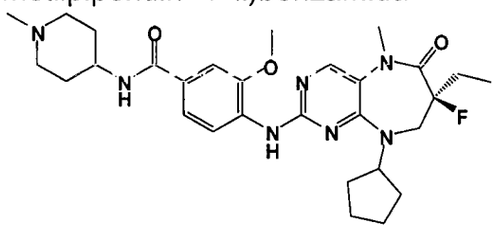
1 H). Melting point: 149–153°C. [M+H] calc. para $C_{29}H_{40}FN_7O_3$, 554; experimental 554.

Compuesto 93: (R)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



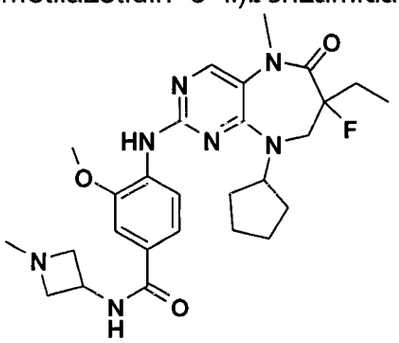
[0525] Los enantiómeros de 4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida se separaron usando SFC (ChiralPak OD–H en CO_2 supercrítico). La configuración absoluta se determinó usando cocristal del compuesto del título y enzima PLK1. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO – *d*) δ ppm 0,99 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,58 – 1,82 (m, 9 H), 1,85 – 2,14 (m, 5 H), 2,22 (t, J = 10,86 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,90 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,58 – 3,82 (m, 2 H), 3,95 – 4,08 (m, 4 H), 4,84 – 4,99 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) [M+H] calc. para $C_{29}H_{40}FN_7O_3$ 554; experimental 554.

Compuesto 94: (S)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



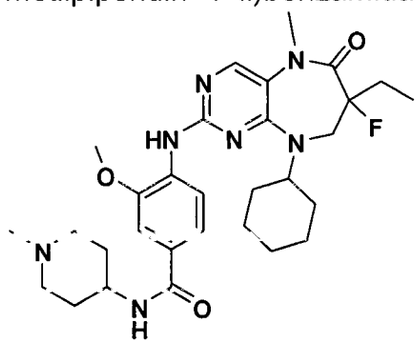
[0526] Los enantiómeros de 4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida se separaron usando SFC (ChiralPak OD–H en CO_2 supercrítico). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO –*d*) δ ppm 0,99 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,58 – 1,82 (m, 9 H), 1,85 – 2,14 (m, 5 H), 2,22 (t, J = 10,86 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,90 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,58 – 3,82 (m, 2 H), 3,95 – 4,08 (m, 4 H), 4,84 – 4,99 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) [M+H] calc. para $C_{29}H_{40}FN_7O_3$ 554; experimental 554.

Compuesto 95: 4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida



[0527] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y clorhidrato de 1–metilazetidin–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,6–1,87 (m, 7 H) 1,89–1,99 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,04 (t, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,59 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 3,64 – 3,87 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,29 – 4,53 (m, 1 H) 4,79 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,42 – 7,59 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 6,8 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{36}FN_7O_3$, 526; experimental 526.

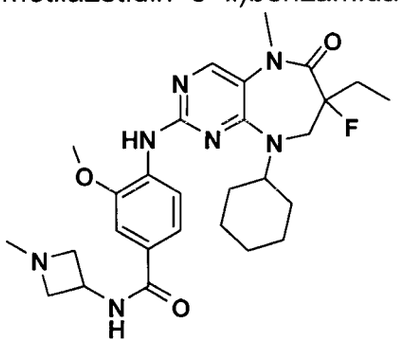
Compuesto 96: 4–(9–ciclohexil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0528] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,08–

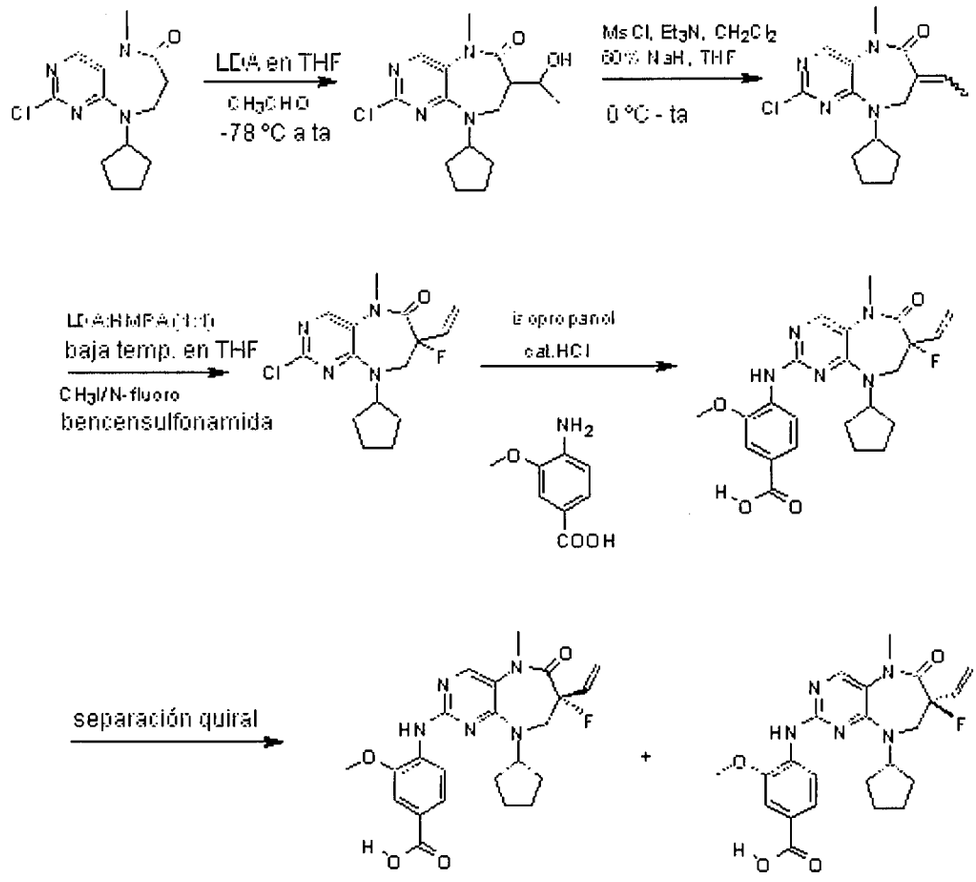
2,06 (m, 16 H) 2,20 (s, 3 H) 2,82 (d, J = 11,1 Hz, 2 H) 3,25 (s, 4 H) 3,60 – 3,85 (m, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,49 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,01 – 8,19 (m, 2 H) 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{30}H_{42}FN_7O_3$, 568; experimental 568.

Compuesto 97: 4–(9–ciclohexil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida



[0529] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y clorhidrato de 1–metilazetidin–3–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,71 – 0,95 (m, 1 H) 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H) 1,07–1,92 (m, 12 H) 2,29 (s, 3 H) 3,03 (t, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,51 – 3,76 (m, 1 H) 3,58 (t, J = 7,2 Hz, 2 H) 3,76 – 3,87 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,44 (m, 1 H) 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,63 (d, J = 6,8 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{38}FN_7O_3$, 540; experimental 540.

Compuesto 98: ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico



[0530] 2–Cloro–9–ciclopentil–7–(1–hidroxietil)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: En un recipiente de base redonda, el 2–cloro–9–ciclopentil–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (0,840 g, 3,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (12 mL), se enfrió hasta –78 °C, luego se añadieron 2,0 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (6,0 mmol) gota a gota. Después de 30 minutos, se añadió lentamente acetaldehído (1,056 g, 24,0 mmol) en 6,0 mL de tetrahidrofurano, se continuó agitando durante 60 minutos. Después de desaparecer el material

de partida, se enfrió el frasco de reacción hasta –78 °C, luego se enfrió rápidamente con solución saturada de cloruro de amonio (3 mL). A temperatura ambiente, la mezcla de reacción resultante se extrajo en acetato de etilo (50 mL), se lavó con HCl 0,1 N, solución de cloruro de amonio y finalmente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto se purificó usando cromatografía en columna con mezclas de hexano: acetato de etilo para dar el producto (0,842 g, 86%). [M+H] calculado para $C_{15}H_{21}ClN_4O_2$, 325; experimental 325.

[0531] 2–Cloro–9–ciclopentil–7–etiliden–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: En un recipiente de base redonda, se disolvió 2–cloro–9–ciclopentil–7–(1–hidroxietil)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (1,60 g, 4,94 mmol) en diclorometano (15 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Luego se añadió trietilamina (1,39 mL, 9,88 mmol), a los 5 minutos se añadió cloruro de metansulfonilo (0,46 mL, 5,93 mmol) gota a gota, se continuó agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Luego después de completar, la mezcla de reacción se extrajo en diclorometano, se lavó con agua helada (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El compuesto resultante de O–metansulfonilo se disolvió en tetrahidrofurano seco y se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (0,218 g, 5,47 mmol) en porciones lentamente, se continuó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se adicionó lentamente a agua helada (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL), la capa de acetato de etilo se secó, se evaporó y se purificó usando cromatografía en columna para obtener el compuesto 23–2 (1,38 g, 94%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,12 (d, J = 6,06 Hz, 3 H) 1,42 – 2,10 (m, 8

H) 3,18 (s, 3 H) 3,42–4,05 (m, 3 H) 4,75 (d, J = 6,06 Hz, 1 H) 4,85 (quin, J = 8,39 Hz, 1 H) 8,06 – 8,23 (m, 1 H). [M+H] calculado para $C_{15}H_{18}ClN_4O$, 307; experimental 307.

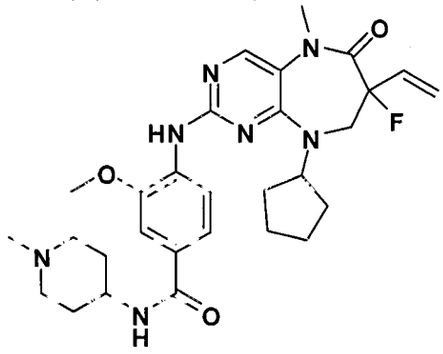
[0532] **2–Cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–7–vinil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona:** 2–Cloro–9–ciclopentil–7–etiliden–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (1,01 g, 3,30 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se añadió a diisopropilamida de litio 1:1 molar 2 M en tetrahidrofurano y hexametilfosforamida (HMPA) (3,96 mmol cada uno) en tetrahidrofurano (5 mL) a –78 °C. Después de 20 minutos, se añadió N–fluorobencensulfoimida (2,46 mmol) gota a gota. Se continuó la reacción a –78 °C durante 30 minutos y luego se elevó la temperatura hasta 0 °C durante 30 minutos. Después de desaparecer el material de partida, se enfrió el recipiente de reacción hasta –78 °C, luego se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio (6 mL). A temperatura ambiente, la mezcla de reacción resultante se extrajo en acetato de etilo (70 mL), se lavó con solución de cloruro de amonio y finalmente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó el producto usando cromatografía en columna con mezclas de hexano: acetato de etilo para dar el producto. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,53–2,10 (m, 8 H) 3,38 (s, 3 H) 3,63 – 3,88 (m, 1 H) 4,12 (m, 1 H) 4,96 (quin, J = 8,59 Hz, 1 H) 5,41 (d, J = 11,12 Hz, 1 H) 5,49 (dd, J = 17,18, 2,02 Hz, 1 H) 6,02 (ddd, J = 17,37, 14,72, 10,86 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{15}H_{18}ClFN_4O$, 325; experimental 325.

[0533] **Ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico:** 2–Cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–7–vinil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona, ácido 4–amino–3–metoxibenzoico (1,2

equivalentes), *i*–PrOH y HCl conc. (30 gotas) se calentaron hasta 95 °C durante 18 horas. En este momento, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para revelar el producto en forma de un sólido de color tostado con buen rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,51 – 1,75 (m, 6 H) 1,85 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,73 – 3,97 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,94 (m, 1 H) 5,40 – 5,54 (m, 2 H) 6,05 (m, 1 H) 7,48 – 7,65 (m, 2 H) 8,09 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 9,51 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{26}FN_5O_4$, 456; experimental 456.

[0534] El compuesto ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico se separó en sus enantiómeros usando SFC (ChiralPak OD–H en CO_2 supercrítico). La quiralidad absoluta se determinó por cocristalización de uno de los componentes enantioméricos con enzima PLK1.

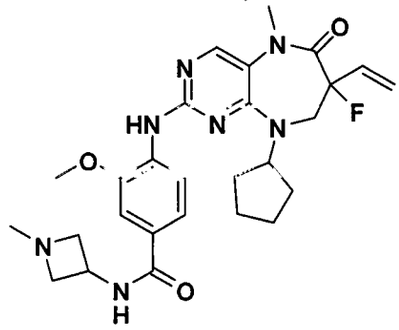
Compuesto 99: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0535] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7– fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–amino–1–N–

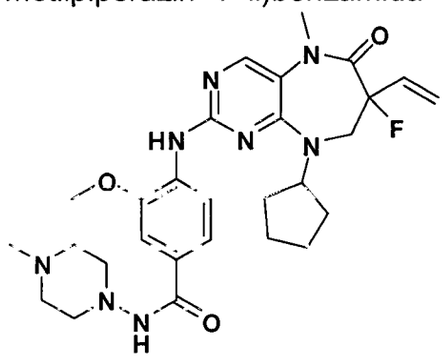
metilpiperidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,53–1,86 (m, 8 H) 1,93 (t, J = 10,86 Hz, 4 H) 2,16 (s, 3 H) 2,78 (d, J = 11,12 Hz, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,65 – 3,83 (m, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 4,88 (m, 1 H) 5,38 (d, J = 11,87 Hz, 2 H) 6,01 (m, 1 H) 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (br. s., 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{35}FN_7O_3$, 552; experimental 552.

Compuesto 100: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida



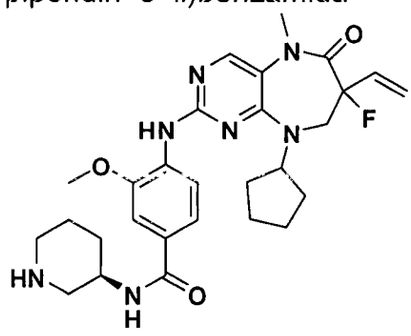
[0536] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7– fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y bis–clorhidrato de 1–metilazetidin–3–amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48–2,10 (m, 8 H) 2,32 (br. s., 3 H) 3,08 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,29 (br. s., 3 H) 3,62 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 3,82 (m, 2 H) 3,94 (br. s., 3 H) 4,44 (m, 1 H) 4,88 (m, 1 H) 5,38 (d, J = 12,13 Hz, 2 H) 5,99 (m, 1 H) 7,50 (br. s., 2 H) 7,84 (br. s., 1 H) 8,13 (br. s., 1 H)) 8,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{34}FN_7O_3$, 524; experimental 524.

Compuesto 101: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida



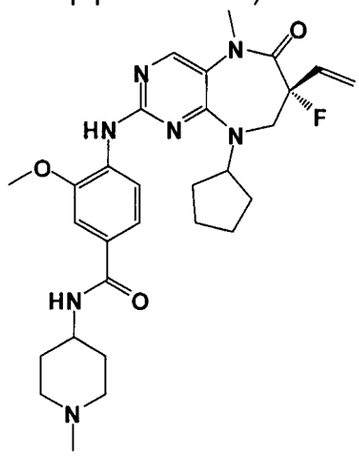
[0537] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7– fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–amino–4–metilpiperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48–2,05 (m, 8 H) 2,22 (br. s., 3 H) 2,42 (m, 4 H) 2,93 (t, J = 4,55 Hz, 4 H) 3,28 (br. s., 3 H) 3,72 (m, 2 H) 3,93 (br. s., 3 H) 4,87 (m, 1 H) 5,39 (d, 2 H) 5,99 (m, 1 H) 7,43 (br. s., 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (br. s., 1 H) 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 9,36 (s, 1 H). Melting point: 253–263°C. [M+H] calculado para $C_{28}H_{37}FN_8O_3$, 553; experimental 553.

Compuesto 102: 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida



[0538] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7– fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (*R*)–1–Boc–3–aminopiperidina. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml) y se purificó el producto usando HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,41–2,00 (m, 12 H) 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2 H) 2,81 (d, J = 12,38 Hz, 1 H) 2,96 (d, J = 12,38 Hz, 1 H) 3,28 (s, 3 H) 3,70 – 3,88 (m, 3 H) 3,94 (s, 2 H) 4,88 (m, 1 H) 5,37 (d, 2 H) 6,00 (m, 1 H) 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,48 (br. s., 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H). MS (ES). Melting point: 169–172°C. [M+H] calculado para $C_{28}H_{36}FN_7O_3$, 538; experimental 538.

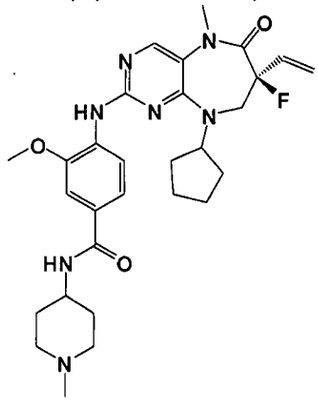
Compuesto 103: (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0539] El compuesto del título se sintetizó en ácido (R)–4–(9–ciclohexil–7–fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–

b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–amino–1–N–metilpiperidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,79 – 0,93 (m, 2 H) 1,18 – 1,31 (m, 2 H) 1,50 – 1,80 (m, 6 H) 1,83 – 2,00 (m, 4 H) 2,17 (s, 3 H) 2,71 – 2,95 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,67 – 3,87 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 5,30 – 5,47 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,49, 12,69, 10,74 Hz, 1 H) 7,41 – 7,54 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (s, 2 H) 8,30 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{29}H_{38}FN_7O_3$, 552; experimental 552.

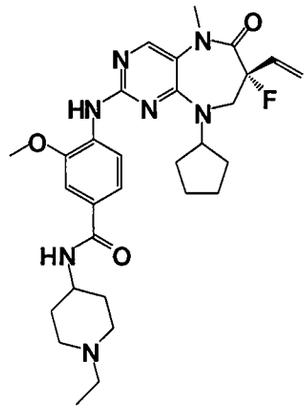
Compuesto 104: (S)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0540] El compuesto del título se sintetizó en ácido (S)–4–(9–ciclohexil–7–fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–amino–1–N–metilpiperidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,79 – 0,93 (m, 2 H) 1,18 – 1,31 (m, 2 H) 1,50 – 1,80 (m, 6 H) 1,83 – 2,00 (m, 4 H) 2,17 (s, 3 H) 2,71 – 2,95 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,67 – 3,87 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 5,30 – 5,47 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,49, 12,69, 10,74 Hz,

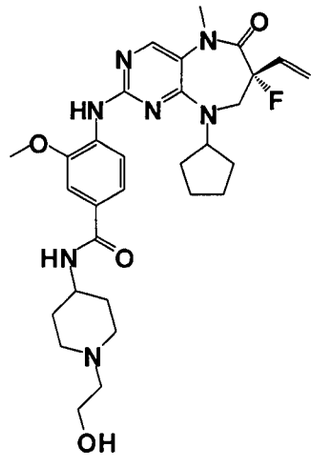
1 H) 7,41 – 7,54 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (s, 2 H) 8,30 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) [M+H] calc. para $C_{29}H_{33}FN_7O_3$, 552; experimental 552.

Compuesto 105: (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



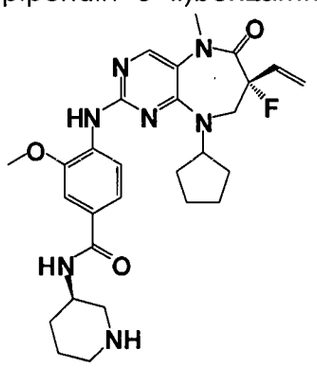
[0541] El compuesto del título se sintetizó en ácido (R)–4–(9–ciclohexil–7–fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–amino–1–N–etilpiperidina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,47 – 2,04 (m, 16 H) 2,32 (q, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,88 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,67 – 3,87 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,87 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 5,30 – 5,45 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,43, 12,88, 10,86 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (s, 2 H) 8,30 (d, J = 8,08 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{30}H_{40}FN_7O_3$, 566; experimental 566.

Compuesto 106: (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



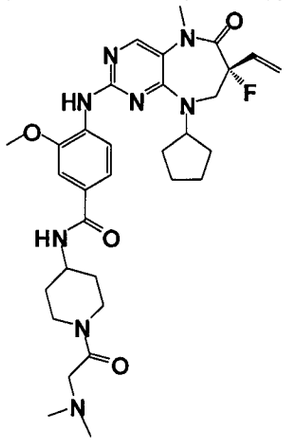
[0542] El compuesto del título se sintetizó en ácido (R)–4–(9–ciclohexil–7–fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 2–(4–aminopiperidin–1–il)etanol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,47 – 2,14 (m, 15 H) 2,38 (t, J = 6,32 Hz, 3 H) 2,89 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,49 (q, J = 6,23 Hz, 2 H) 3,67 – 3,85 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,37 (t, J = 5,43 Hz, 1 H) 4,89 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 5,28 – 5,48 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,56, 12,76, 10,86 Hz, 1 H) 7,40 – 7,54 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 8,30 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{30}H_{40}FN_7O_4$, 582; experimental 582.

Compuesto 107: 4–((R)–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida



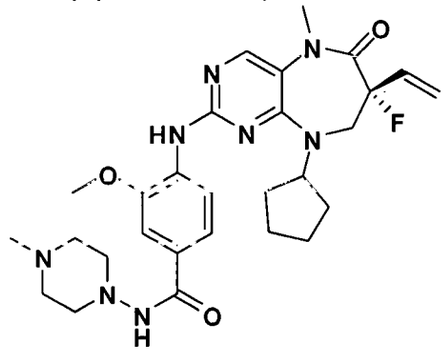
[0543] El compuesto del título se sintetizó en ácido (R)–4–(9–ciclohexil–7–fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y (*R*)–1–Boc–3–aminopiperidina. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml) y se purificó el producto usando HPLC preparativa y se alcalinizó usando solución de bicarbonato de sodio para dar una base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,20 – 1,33 (m, 2 H) 1,30 – 1,80 (m, 7 H) 1,81 – 2,02 (m, 4 H) 2,31 – 2,45 (m, 2 H) 2,81 (d, J = 12,63 Hz, 1 H) 2,97 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 3,29 (s, 3 H) 3,71 – 3,90 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 5,32 – 5,45 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,56, 12,76, 10,86 Hz, 1 H) 7,41 – 7,53 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,00 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 8,08 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{36}FN_7O_3$, 538; experimental 538.

Compuesto 108: (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



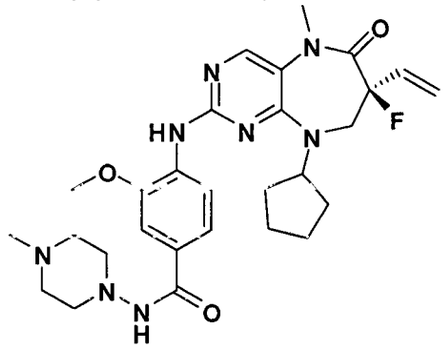
[0544] El compuesto del título se sintetizó en ácido (R)–4–(9–ciclohexil–7–fluoro–7–vinil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–Boc–4–aminopiperidina. Además, después de lavar con agua (10 ml), se eliminó el grupo protector de t–butoxicarbonilo (Boc) usando 40% de TFA en diclorometano (6 ml). El producto resultante luego se aciló usando cloruro de N,N–dimetilacetilo. El producto del título usando HPLC preparativa y se neutralizó con bicarbonato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,41 – 2,05 (m, 12 H) 2,19 (s, 6 H) 2,92 – 3,21 (m, 4 H) 3,28 (s, 3 H) 3,72 – 3,87 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 3,99 – 4,20 (m, 2 H) 4,36 (d, J = 15,41 Hz, 1 H) 4,89 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 5,31 – 5,45 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,49, 12,69, 10,74 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 8,15 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 8,31 (d, J = 8,08 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{32}H_{43}FN_8O_4$, 623; experimental 623.

Compuesto 109: (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida



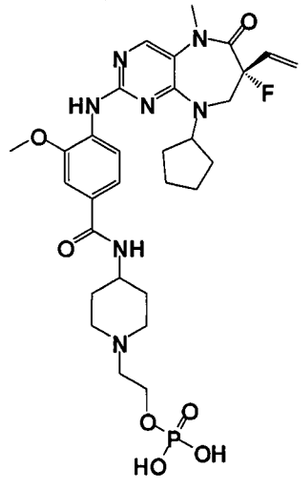
[0545] El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 101 después de la separación quiral usando SFC (ChiralPak OD–H en CO_2 supercrítico). La quiralidad absoluta se determinó por cocristalización de uno de los componentes enantioméricos con enzima PLK1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48–2,05 (m, 8 H) 2,22 (br. s., 3 H) 2,42 (m, 4 H) 2,93 (t, J = 4,55 Hz, 4 H) 3,28 (br. s., 3 H) 3,72 (m, 2 H) 3,93 (br. s., 3 H) 4,87 (m, 1 H) 5,39 (d, 2 H) 5,99 (m, 1 H) 7,43 (br. s., 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (br. s., 1 H) 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 9,36 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{37}FN_8O_3$, 553; experimental 553.

Compuesto 110: (S)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida



[0546] El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto 101 después de la separación quiral usando SFC (ChiralPak OD–H en CO_2 supercrítico). La quiralidad absoluta se determinó por cocristalización de uno de los componentes enantioméricos con enzima PLK1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48–2,05 (m, 8 H) 2,22 (br. s., 3 H) 2,42 (m, 4 H) 2,93 (t, J = 4,55 Hz, 4 H) 3,28 (br. s., 3 H) 3,72 (m, 2 H) 3,93 (br. s., 3 H) 4,87 (m, 1 H) 5,39 (d, 2 H) 5,99 (m, 1 H) 7,43 (br. s., 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (br. s., 1 H) 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 9,36 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{37}FN_8O_3$, 553; experimental 553.

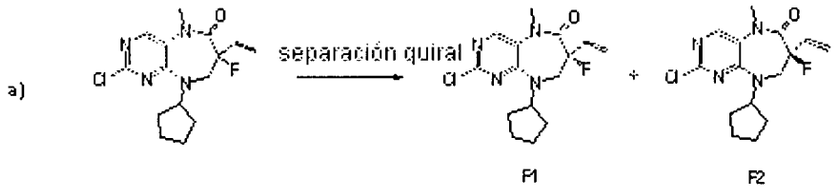
Compuesto 111: dihidrógeno–fosfato de (R)–2–(4–(4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)piperidin–1–il)etilo

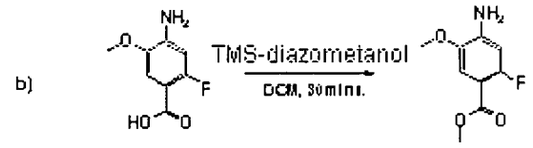


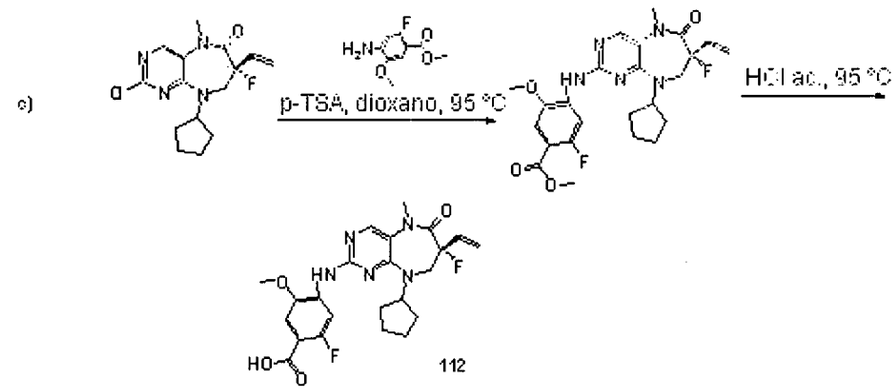
[0547] El compuesto del título se sintetizó en (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida tal como se describió en el procedimiento para la preparación del compuesto 41. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48 – 1,82 (m, 9 H) 1,83 – 2,15 (m, 4 H) 2,27 – 2,45 (m, 2 H) 2,79 – 3,03 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,50 (d, J =

4,80 Hz, 2 H) 3,66 – 3,86 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,21 (s, 1 H) 4,39 (dd, J = 11,12, 5,81 Hz, 1 H) 5,29 – 5,47 (m, 2 H) 6,01 (dd, J = 17,43, 1,77 Hz, 1 H) 7,39 – 7,57 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (s, 2 H) 8,31 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 9,88 (s, 2 H) [M+H] calc. para $C_{30}H_{41}FN_7O_7P$ 662; experimental 662.

Compuesto 112: ácido (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico







[0548] (R)–2–cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–7–vinil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona y (S)–2–cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–7–vinil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: La forma racémica de los compuestos del título se sintetizó en

cloro–9–ciclopentil–7–(1–hidroxietil)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona tal como se describió en el procedimiento general. Los enantiómeros se separaron usando SFC (CHIRAPAK AS 50 mm ID x 500 mmL, fase móvil: *n*–hexano/2–propanol = 900/100 v/v). Fracción 1 (F1) era (R)–2–cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–7–vinil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona. El compuesto ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico se separó en sus enantiómeros usando SFC (ChiralPak OD–H en CO_2 supercrítico). La quiralidad absoluta se determinó por cocristalización de uno de los componentes enantioméricos después de la conversión en una amida con enzima PLK1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48 – 1,79 (m, 8 H) 1,81 – 1,99 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,77 – 3,95 (m, 2 H) 4,83 (quin, J = 8,27 Hz, 1 H) 5,32 – 5,52 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,43, 12,38, 11,12 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) [M+H] calc. para $C_{15}H_{18}ClFN_4O$ 325; experimental 325. Fracción 2 (F2) era (S)–2–cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–7–vinil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48 – 1,79 (m, 8 H) 1,81 – 1,99 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,77 – 3,95 (m, 2 H) 4,83 (quin, J = 8,27 Hz, 1 H) 5,32 – 5,52 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,43, 12,38, 11,12 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) [M+H] calc. para $C_{15}H_{18}ClFN_4O$ 325; experimental 325.

[0549] 4–amino–2–fluoro–5–metoxibenzoato de metilo: A una cantidad de ácido 4–amino–2–fluoro–5–metoxibenzoico (4 g, 21,62 mmol) que se disolvió en DCM (40 ml) y MeOH (1 mL), se añadió TMS–diazometano (16,2 mL, 32,43 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la eliminación del solvente, el sólido tostado resultante (4,0 g,

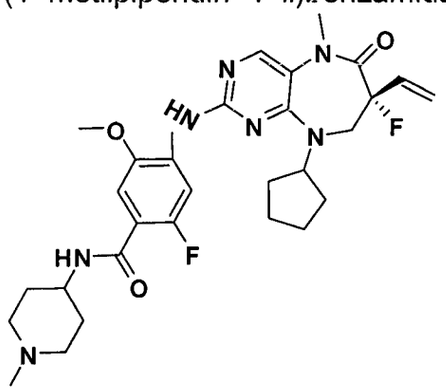
93%) se usó en la siguiente reacción sin purificación. [M+H] calc. para $C_9H_{10}FNO_3$, 200; experimental 200.

[0550] 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoato de (R)–metilo: Una mezcla de (R)–2–cloro–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–7–vinil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (1,0 g, 3,086 mmol) y 4–amino–2–fluoro–5–metoxibenzoato de metilo (3,07 g, 15,43 mmol) se disolvió en dioxano (20 ml) y se añadió ácido *p*–toluensulfónico, monohidratado (2,99 g, 15,74 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 24–48 h. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa para dar 400 mg de producto en forma de un sólido blanco (40%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48 – 1,82 (m, 4 H) 1,93–1,98 (m, 4 H) 3,29 (s, 3 H) 3,51 (br. s., 2 H) 3,61 (m, 3 H), 3,86 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,88 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 5,30 – 5,47 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,43, 12,63, 10,86 Hz, 1 H) 7,41 – 7,57 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 8,08 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{24}H_{27}F_2N_5O_4$, 488; experimental 488.

[0551] Ácido (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico: Una mezcla de 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoato de (R)–metilo (400 mg, 0,821 mmol) se suspendió en HCl conc. (1,0 mL) y se agitó a 95 °C durante 3–4 h. En este momento, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para revelar el producto en forma de un sólido de color tostado (295 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48 – 1,82 (m, 4 H) 1,98–2,02 (m, 4 H) 3,29 (s, 3 H) 3,51 (br. s., 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,88 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 5,30 – 5,47 (m, 2 H) 6,01 (ddd, J = 17,43,

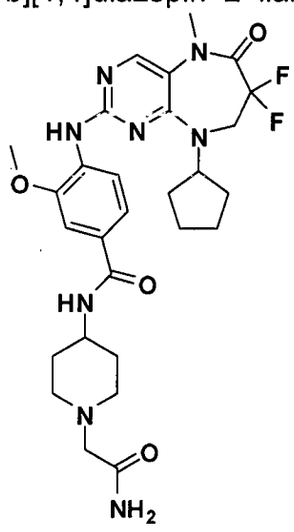
12,63, 10,86 Hz, 1 H) 7,41 – 7,57 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 8,08 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{23}H_{25}F_2N_6O_4$, 474; experimental 474.

Compuesto 113: (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



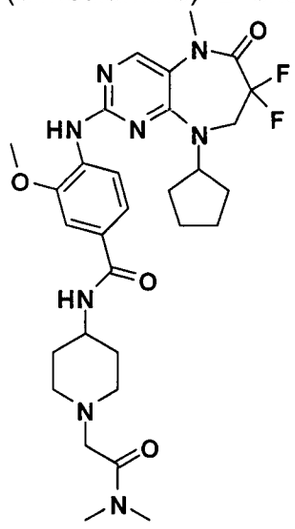
[0552] El compuesto del título se sintetizó en ácido (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–amino–1–metilpiperidina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,19 – 1,90 (m, 8 H) 2,05 (dd, J = 4,29, 1,52 Hz, 4 H) 2,16 – 2,28 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,83 (br. s., 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,69 – 3,89 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 4,00 – 4,10 (m, 1 H) 4,97 (quin, J = 8,46 Hz, 1 H) 5,37 (d, J = 11,12 Hz, 1 H) 5,50 (dd, J = 17,30, 1,89 Hz, 1 H) 6,02 (ddd, J = 17,30, 14,53, 10,86 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,37 (d, J = 15,16 Hz, 1 H), [M+H] calc. para $C_{29}H_{37}F_2N_7O_3$ 570; experimental 570.

Compuesto 114: N–(1–(2–amino–2–oxoetil)piperidin–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida



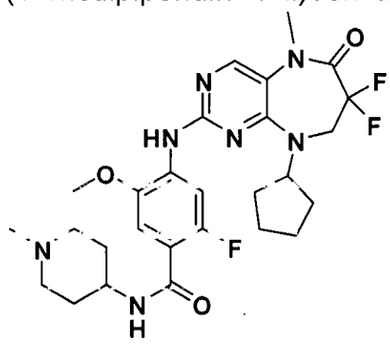
[0553] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del compuesto 16 usando HATU excepto en que se usó 2–(4–aminopiperidin–1–il)acetamida. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,43 – 2,16 (m, 14 H) 3,17 (br. s., 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,82 – 4,21 (m, 8 H) 4,78 (t, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 1,52 Hz, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,04 – 8,20 (m, 1 H) 8,27 (s, 2 H) 8,37 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 9,61 (br. s., 1 H) [M+H] calc. para $C_{28}H_{36}F_2N_8O_4$, 586; experimental 586.

Compuesto 115: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)–2–oxoetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida



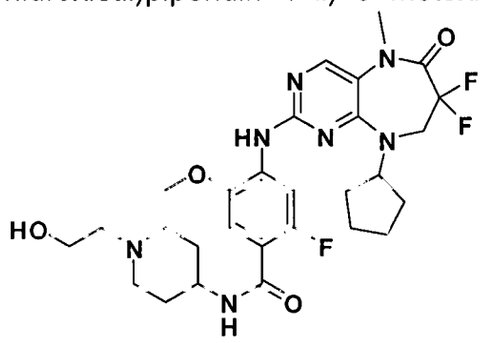
[0554] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis del compuesto 16 usando HATU excepto en que se usó 2–(4–aminopiperidin–1–il)–N,N–dimetilacetamida. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,46 – 2,17 (m, 14 H) 2,94 (d, J = 10,61 Hz, 6 H) 3,01 – 3,20 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,39 Hz, 5 H) 4,24 (d, J = 4,55 Hz, 2 H) 4,78 (t, J = 7,45 Hz, 1 H) 7,43 – 7,62 (m, 2 H) 8,06 (br. s., 1 H) 8,27 (s, 2 H) 8,36 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 9,52 (br. s., 1 H) [M+H] calc. para $C_{30}H_{40}F_2N_8O_4$,614; experimental 614.

Compuesto 116: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



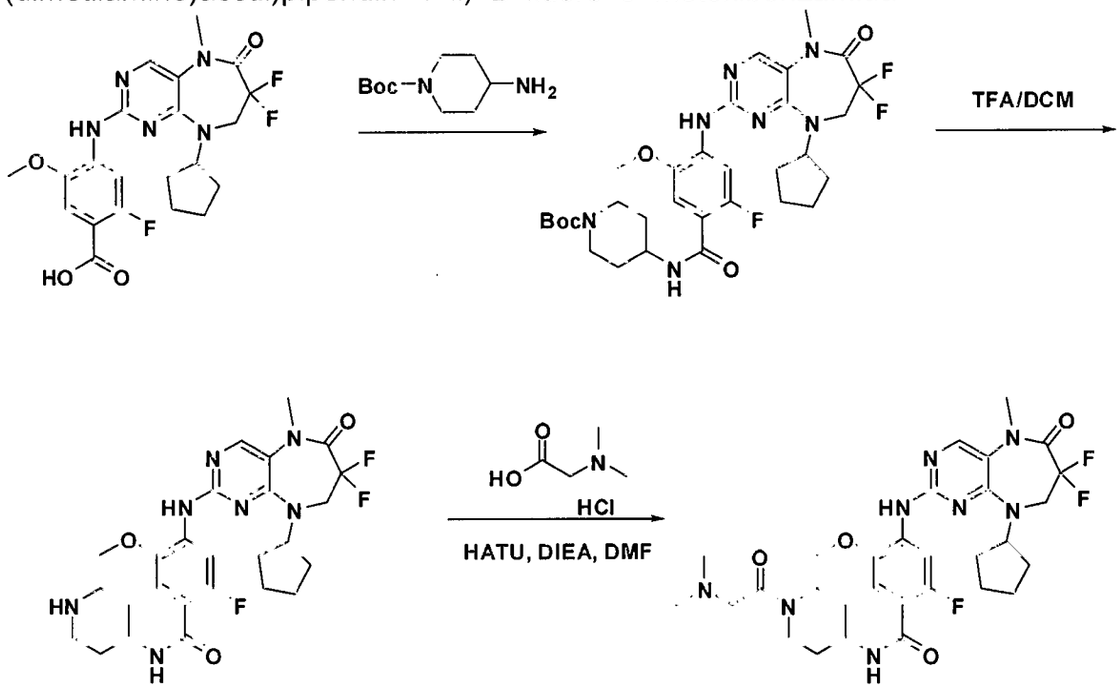
[0555] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico y 1–metilpiperidin–4–amine tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis de enlaces amida. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,60–1,73 (m, 11 H), 1,88 – 2,21 (m, 8 H) 2,78 (br. s., 2 H) 3,73 (br. s., 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (t, J = 13,8 Hz, 2 H) 4,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,91 (br. s., 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 13,4 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{34}F_3N_7O_3$, 562; experimental 562.

Compuesto 117: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–5–metoxibenzamida



[0556] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico y 2–(4–aminopiperidin–1–il)etanol tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis de enlaces amida. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,40 – 1,86 (m, 12 H) 1,88 – 2,10 (m, 5 H) 2,33 – 2,42 (m, 2 H) 2,84 (d, J = 11,4 Hz, 2 H) 3,48 (q, J = 6,2 Hz, 2 H) 3,73 (d, J = 4,6 Hz, 1 H) 4,08 (t, J = 14,0 Hz, 2 H) 4,37 (t, J = 5,4 Hz, 1 H) 4,82 (t, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J = 7,7, 3,4 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,18 – 8,34 (m, 2 H). [M+H] calc. para $C_{28}H_{36}F_3N_7O_4$, 592; experimental 592.

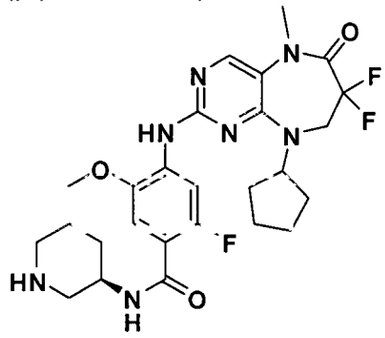
Compuesto 118: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida



[0557] Usando el procedimiento general para la síntesis de enlaces amida, se hizo reaccionar primero ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico con 4–aminopiperidin–1–carboxilato de ter–butilo. El producto se diluyó en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. El extracto orgánico se secó y se concentró en un residuo. Se disolvió luego en una mezcla de TFA y MeOH (1:1) y se agitó durante 1 h. Después se concentró al vacío, se separó entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se secó y se concentró en un residuo, que se sometió a síntesis de enlaces amida con ácido 2–(dimetilamino)acético. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa

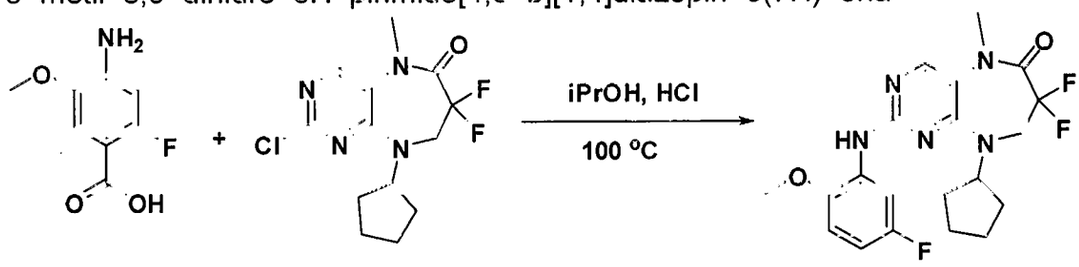
y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,38 (m, 2 H) 1,61 (m, 4 H) 1,73 (br. s., 4 H) 1,99 (s, 3 H) 2,19 (s, 6 H) 2,73 (m, 1 H) 3,14 (m, 3 H) 3,80 – 3,95 (m, 3 H) 3,95 – 4,20 (m, 4 H) 4,26 (m., 1 H) 4,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,92 – 8,10 (m, 2 H) 8,18 – 8,35 (m, 2 H). [M+H] calc. para $C_{30}H_{39}F_3N_8O_4$, 633; experimental 633.

Compuesto 119: (R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida



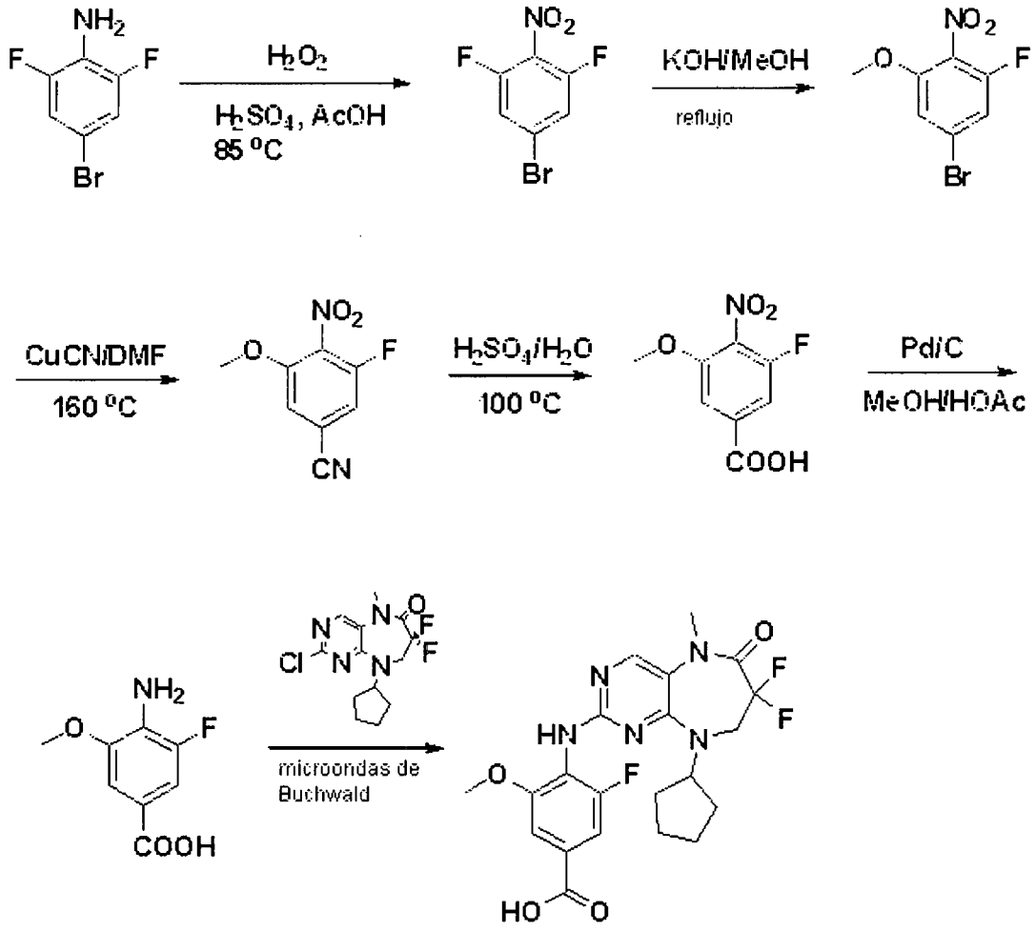
[0558] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico y 3–aminopiperidin–1–carboxilato de (R)–ter–butilo tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis de enlaces amida. El grupo Boc luego se desprotegió usando TFA. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,47 (m, 3 H) 1,61 (m, 9 H) 1,99 (s, 3 H) 2,73 (m, 1 H) 2,93 (m, 1 H) 3,92 (s, 4 H) 4,01 – 4,20 (t, J = 14 Hz, 2 H) 4,82 (m, 1 H) 7,24 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,71 – 7,90 (m, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,14 – 8,38 (m, 2 H). [M+H] calc. para $C_{26}H_{32}F_3N_7O_3$, 548; experimental 548.

Compuesto 120: 9–ciclopentil–7,7–difluoro–2–(5–fluoro–2–metoxifenilamino)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



[0559] El compuesto del título era un subproducto de la reacción entre la cloropirimidina y el ácido 4–amino–2–fluoro–5–metoxibenzoico cuando se calentó en solución de isopropanol en presencia de una cantidad catalítica de HCl concentrado a 100 °C. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 1,57 (m, 4 H) 1,70 (m, 2 H) 1,92 (m, 2 H) 3,80 – 3,93 (m, 3 H) 4,05 (t, J = 13,9 Hz, 2 H) 4,62 – 4,85 (m, 1 H) 6,76 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1 H) 7,01 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,11 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$, 422; experimental 422.

Compuesto 121: ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–5–metoxibenzoico



[0560] 5–Bromo–1,3–difluoro–2–nitrobenceno: A una mezcla de ácido acético (30 mL), 30% de H_2O_2 (20 mL) y ácido sulfúrico concentrado (1 mL) se añadió 1–bromo–2,6–difluoroanilina (5 g, 24 mmol) en ácido acético (10 mL) gota a gota a 85 °C. La mezcla de reacción se calentó durante 1 h. Luego se enfrió, se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró en un residuo rojo, que se purificó por columna flash (EtOAc en hexano 2–5%) para dar el producto en forma de un sólido amarillo (2,7 g, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 7,33 (m, 2 H).

[0561] 5–Bromo–1–fluoro–3–metoxi–2–nitrobenceno: A una solución de 5–bromo–1,3–difluoro–2–nitrobenceno (2,7 g, 11,3 mmol) en metanol (20 mL) se añadió hidróxido de potasio (680 mg, 12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90 °C durante 1 h. Luego se concentró, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La mezcla luego se purificó por columna flash para dar el producto en forma de aceite rojo (1,8 g, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 7,01 (s, 1 H) 7,04 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

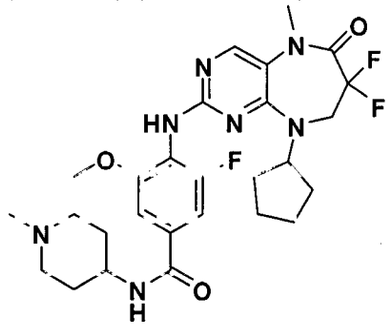
[0562] 3–Fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzonitrilo: Una mezcla de 5–bromo–1–fluoro–3–metoxi–2–nitrobenceno (1,5 g, 6 mmol) y CuCN (698 mg, 7,8 mmol) en 10 mL de DMF se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante la noche. Luego se enfrió, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua. El El extracto orgánico se secó y se concentró en un sólido rojo (1 g, 85%) que se usó para la siguiente etapa sin ulterior purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,17 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).

[0563] Ácido 3–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzoico. Una suspensión de 3–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzonitrilo (940 mg, 4,8 mmol) en una mezcla de H_2SO_4 concentrado y agua (2 mL/2 mL) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió, se filtró el sólido y se secó para dar el producto en forma de un sólido marrón (770 mg, 75%).

[0564] Ácido 4–amino–3–fluoro–5–metoxibenzoico. Una solución de ácido 3–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzoico (obtenido con anterioridad), HOAc (5 mL) y MeOH (5 mL) se hidrogenó usando un balón de hidrógeno durante la noche. La solución luego se filtró a través de celite y se concentró en un sólido rojo (590 mg, 66%). [M+H] calc. para $C_8H_8FNO_3$, 186; experimental 186.

[0565] Ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–5–metoxibenzoico: Una mezcla de te cloropirimidina (158 mg, 0,5 mmol), ácido 4–amino–3–fluoro–5–metoxibenzoico (139 mg, 0,75 mmol), el catalizador $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0,05 mmol), el ligando XANTPHOS (58 mg, 0,1 mmol) y Cs_2CO_3 (652 mg, 2 mmol) se disolvieron en dioxano y N,N–dimetilacetamida (1 mL/ 1 mL). La mezcla de reacción se sometió a reacción con microondas a 160 °C durante 30 min. Luego se vertió en agua helada, se filtró a través de celite. El filtrado acuoso se acidificó con HCl y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó y se concentró en un residuo que se purificó por HPLC en fase inversa (68 mg, 30%). [M+H] calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_5O_4$, 466; experimental 466.

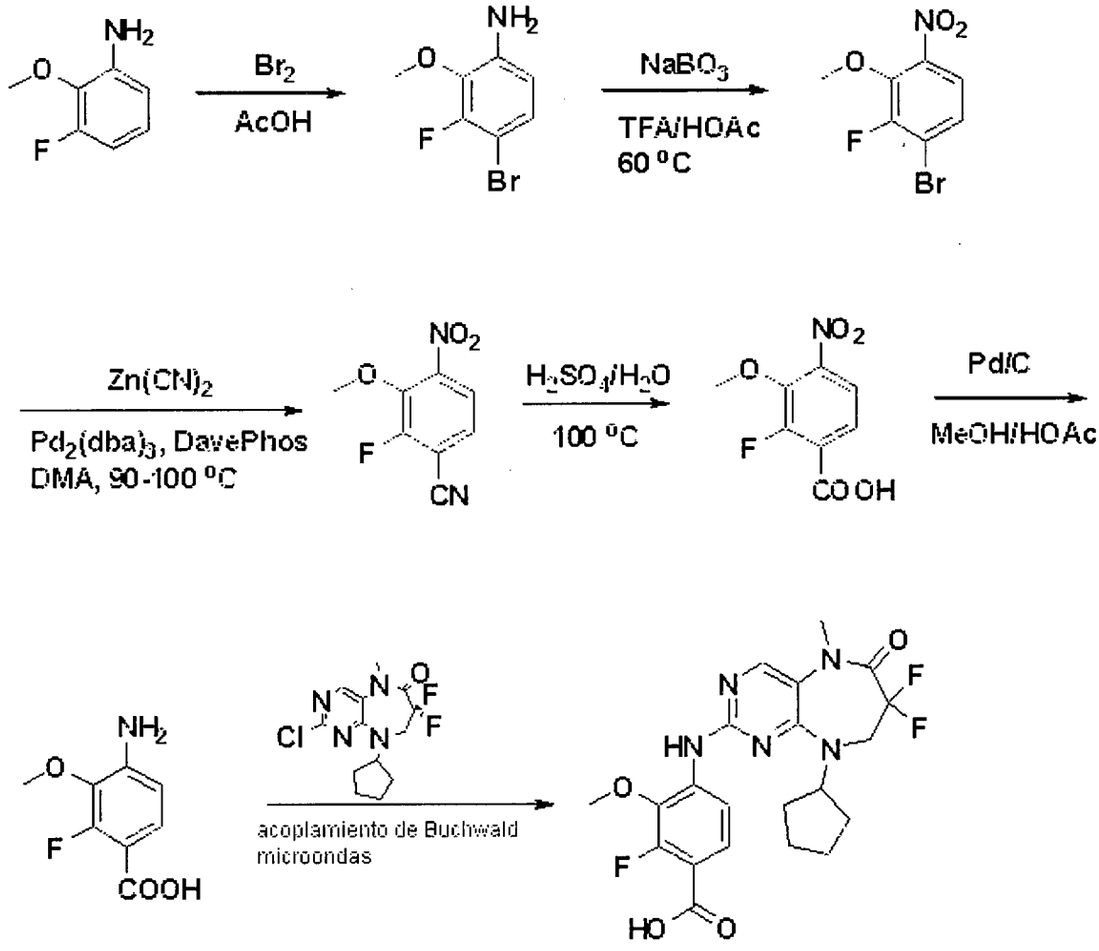
Compuesto 122: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0566] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–5–metoxibenzoico y 1–metilpiperidin–4–amina tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis de enlaces amida. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,33 (m, 4 H) 1,58 (d, J = 14,4

Hz, 6 H) 1,75 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 1,99 (s, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 2,78 (d, J = 10,6 Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,83 (s, 2 H) 3,89 – 4,01 (t, J = 12 Hz, 2 H) 4,32 (m, 1 H) 7,24 – 7,48 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{34}F_3N_7O_3$, 562; experimental 562.

Compuesto 123: ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–3–metoxibenzoico



[0567] 4–Bromo–3–fluoro–2–metoxianilina: A 3–fluoro–2–metoxianilina (2,8 g, 20 mmol) en 10 mL de ácido acético se añadió bromo (0,82 mL, 16 mmol) en ácido acético (10 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se filtró y se lavó con ácido acético para dar la sal de HBr. Se disolvió luego en agua, se alcalinizó con adición de KOH, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un sólido blanco (2,8 g, 80 %). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 6,42 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1 H) 7,01 (dd, J = 8,6, 7,1 Hz, 1 H). [M+H] calc. para C_7H_7BrFNO, 222; experimental 222.

[0568] 1–Bromo–2–fluoro–3–metoxi–4–nitrobenceno: A 4–bromo–3–fluoro–2–metoxianilina (1 g, 4,5 mmol) en una mezcla de TFA y ácido acético (10 mL/10 mL) se añadió perborato de sodio tetrahidratado (3,2 g, 21 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se calentó durante 24 h. Luego se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo. El producto se obtuvo por columna flash en forma de un sólido amarillo (450 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 4,11 (s, 3 H) 7,40 (dd, J = 9,0, 6,2 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1 H).

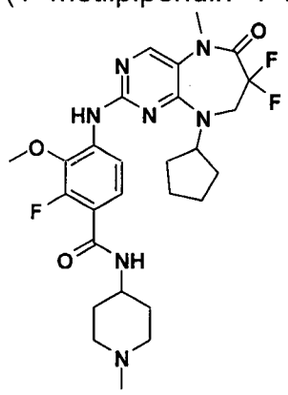
[0569] 2–Fluoro–3–metoxi–4–nitrobenzonitrilo: Una mezcla de 1–bromo–2–fluoro–3–metoxi–4–nitrobenceno (250 mg, 1 mmol) y cianuro de cinc (70 mg, 0,6 mmol) se agitaron en DMA (5 mL) y se purgaron con nitrógeno. El catalizador de paladio, $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0,1 mmol) y el ligando, Davefos (79 mg, 0,2 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por columna flash (EtOAc/hexano = 1:20) para dar 170 mg de producto (87%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 4,15 (s, 3 H) 7,42 (dd, J = 9,0, 6,2 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1 H).

[0570] Ácido 4–amino–2–fluoro–3–metoxibenzoico: Una solución de 2–fluoro–3–metoxi–4–nitrobenzonitrilo (170 mg) en H_2SO_4 y H_2O (0,5 mL/0,5 mL)

se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de ello, se separó entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró para dar un residuo, que se disolvió luego en una mezcla de metanol y ácido acético (2 mL/2 mL) y se hidrogenó usando un balón de hidrógeno durante la noche. La solución se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar un sólido rojo como producto. [M+H] calc. para $C_8H_8FNO_3$, 186; experimental 186.

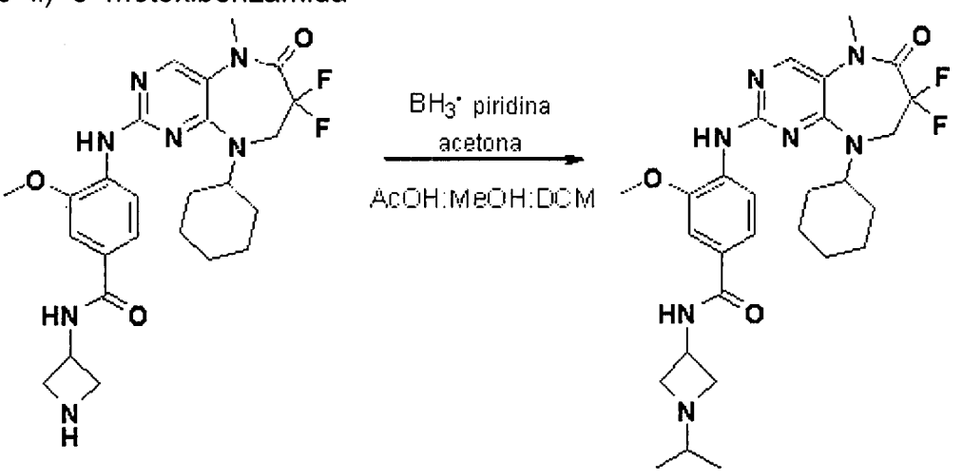
[0571] Ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–3–metoxibenzoico: Una mezcla de cloropirimidina (145 mg, 0,46 mmol), ácido 4–amino–2–fluoro–3–metoxibenzoico (85 mg, 0,46 mmol), el catalizador $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol), el ligando XANTPHOS (58 mg, 0,1 mmol) y Cs_2CO_3 (652 mg, 2 mmol) se disolvieron en dioxano y N,N–dimetilacetamida (1,5 mL/1,5 mL). La mezcla de reacción se sometió a reacción con microondas a 160 °C durante 30 min. Luego se vertió en agua helada, se filtró a través de celite. El filtrado acuoso se acidificó con HCl cuidadosamente y el sólido se filtró, se lavó con agua. El sólido oscuro se usó luego para la siguiente etapa de acoplamiento sin ulterior purificación. [M+H] calc. para $C_{21}H_{22}F_3N_5O_4$, 466; experimental 466.

Compuesto 124: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



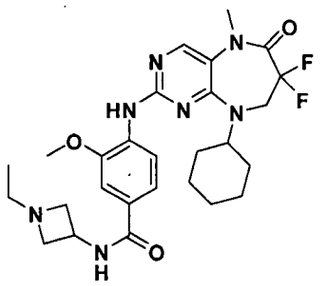
[0572] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–3–metoxibenzoico y 1–metilpiperidin–4–amina tal como se describe en el procedimiento general para la síntesis de enlaces amida. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,37 – 1,66 (m, 7 H) 1,75 (m, 4 H) 1,82 – 2,04 (m, 4 H) 2,15 (m, 3 H) 2,66 – 2,81 (m, 2 H) 3,16 (s, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 13,8 Hz, 2 H) 4,77 (m, 1 H) 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,96 – 8,13 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{34}F_3N_7O_3$, 562; experimental 562.

Compuesto 125: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida



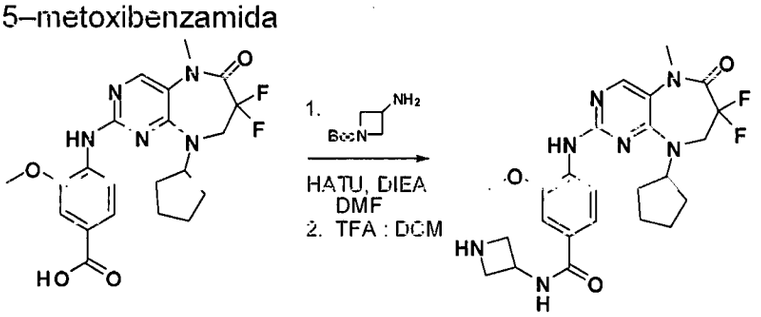
[0573] El compuesto del título se sintetizó solubilizando *N*–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–pirimido[4,5–*b*][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida (33 mg, 0,07 mmol) en ácido acético : metanol : diclorometano (1 mL de 1:2:2) y tratamiento con acetona (58 mg, 1,0 mmol) y borano–piridina (100 µL, ~0,6 mmol). La reacción se dejó agitar durante 3 horas. El solvente de reacción se eliminó y el compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre (5,7 mg, 16% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,87 (d, J = 6,06 Hz, 6 H) 1,48 – 1,78 (m, 8 H) 1,93 (br. s., 2 H) 2,24 – 2,36 (m, 1 H) 2,94 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,51 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14,02 Hz, 2 H) 4,39 (q, J = 6,99 Hz, 1 H) 4,70 – 4,83 (m, 1 H) 7,49 (d, 0 H) 7,51 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 8,61 (d, J = 6,82 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{37}F_2N_7O_3$, 574; experimental 574.

Compuesto 126: 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida



[0574] El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento de aminación reductiva para sintetizar el compuesto 111 excepto en que se usó acetaldehído. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,01 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,05 – 1,20 (m, 2 H) 1,23 – 1,40 (m, 2 H) 1,48 – 1,63 (m, 3 H) 1,66 – 1,83 (m, 4 H) 3,25 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,01 (t, J = 13,26 Hz, 2 H) 4,15 (br. s., 1 H) 4,34 – 4,46 (m, 1 H) 4,54 – 4,68 (m, 1 H) 7,44 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,92 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

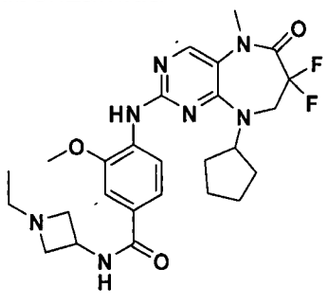
Compuesto 127: N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida



[0575] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico tal como se describió en el procedimiento

general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 3–amino–N–Boc–azetidina. El grupo Boc luego se eliminó por tratamiento con 1:1 ácido trifluoroacético y diclorometano durante 1 hora. En este momento, se eliminó el solvente y se añadieron $NaHCO_3$ (sat.) y EtOAc al residuo. Las capas se separaron, la capa orgánica luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, el solvente se eliminó y el compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,49 – 1,79 (m, 6 H) 1,93 (br. s., 2 H) 3,52 – 3,66 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14,02 Hz, 2 H) 4,56 – 4,84 (m, 2 H) 7,45 – 7,58 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 7,07 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{29}F_2N_7O_3$, 502; experimental 502.

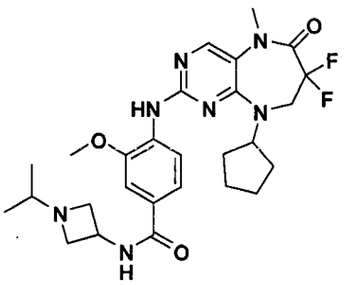
Compuesto 128: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida



[0576] El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento de aminación reductiva usando *N*–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–pirimido[4,5–*b*][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida y acetaldehído. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,89 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,49 – 1,76 (m, 6 H) 1,93 (br. s., 2 H) 2,45 (q, J = 6,91 Hz, 2 H) 2,98 (t, J = 6,95 Hz, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,56 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14,02 Hz, 2 H) 4,40 – 4,51 (m, 1 H) 4,77 (t, 1 H) 7,49 (d, 0 H) 7,52

(s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 8,66 (d, J = 6,82 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{33}F_2N_7O_3$, 530; experimental 530.

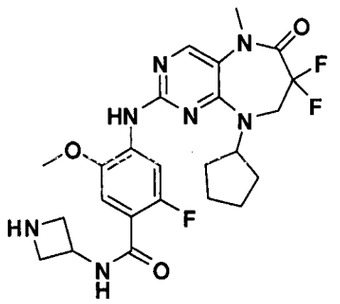
Compuesto 129: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida



[0577] El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento de aminación reductiva usando *N*–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5*H*–pirimido[4,5–*b*][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida y acetona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,87 (d, J = 6,06 Hz, 6 H) 1,48 – 1,78 (m, 6 H) 1,93 (br. s., 2 H) 2,24 – 2,36 (m, 1 H) 2,94 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,51 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14,02 Hz, 2 H) 4,39 (q, J = 6,99 Hz, 1 H) 4,70 – 4,83 (m, 1 H) 7,49 (d, 0 H) 7,51 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 8,61 (d, J = 6,82 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

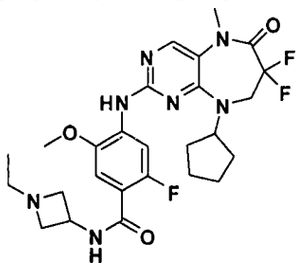
487

Compuesto 130: N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida



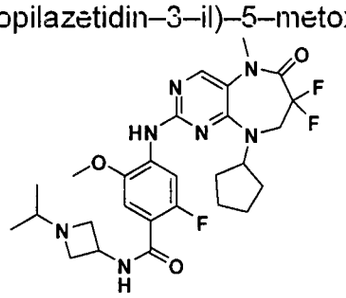
[0578] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 3–amino–N–Boc–azetidine. El grupo Boc luego se eliminó por tratamiento con 1:1 ácido trifluoroacético y diclorometano durante 1 hora. En este momento, se eliminó el solvente y se añadieron $NaHCO_3$ (sat.) y EtOAc al residuo. Las capas se separaron, la capa orgánica luego se secó sobre MgSO4, se filtró, el solvente se eliminó y el compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. 1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48 – 1,77 (m, 6 H) 1,96 (br. s., 2 H) 3,56 (dd, J = 7,45, 4,42 Hz, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (t, J = 14,02 Hz, 2 H) 4,62 – 4,73 (m, 1 H) 4,76 – 4,90 (m, 1 H) 7,20 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 13,39 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 3,54 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{28}F_3N_7O_3$, 520; experimental 520.

Compuesto 131: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida



[0579] El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento de aminación reductiva usando *N*–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida y acetaldehído. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,87 (t, J = 7,20 Hz, 3 H) 1,61 (br. s., 6 H) 1,96 (br. s., 2 H) 2,40 (q, 2 H) 2,88 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 3,52 (t, J = 5,81 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (t, J = 13,77 Hz, 2 H) 4,33 – 4,48 (m, 1 H) 4,71 – 4,89 (m, 1 H) 7,20 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 13,39 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 8,43 (d, J = 7,07 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{32}F_3N_7O_3$, 548; experimental 548.

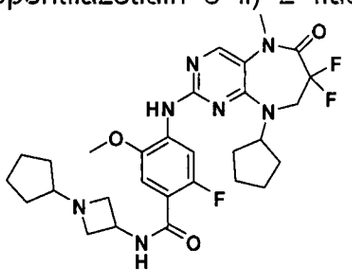
Compuesto 132: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–5–metoxibenzamida



[0580] El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento de aminación reductiva usando *N*–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–

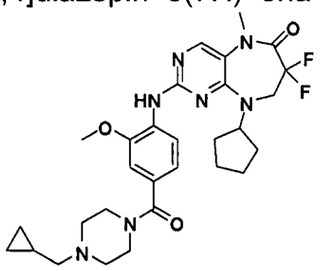
oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida y acetona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,85 (d, J = 6,06 Hz, 6 H) 1,44 – 1,80 (m, 6 H) 1,95 (br. s., 2 H) 2,27 (m, 6,09 Hz, 1 H) 2,89 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,50 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,08 (t, J = 13,89 Hz, 2 H) 4,29 – 4,42 (m, 1 H) 4,72 – 4,89 (m, 1 H) 7,19 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,25 (d, J = 13,39 Hz, 1 H) 8,29 – 8,32 (m, 1 H) 8,40 (d, J = 7,07 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_7O_3$, 562; experimental 562.

Compuesto 133: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–ciclopentilazetidin–3–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida



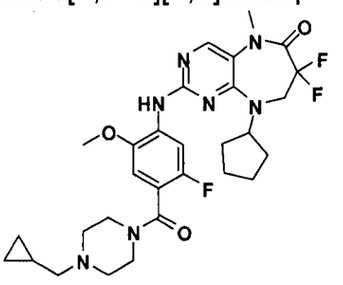
[0581] El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento de aminación reductiva usando *N*–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida y ciclopentanona. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,23 – 1,35 (m, 2 H) 1,38 – 1,78 (m, 11 H) 1,96 (br. s., 2 H) 2,67 (br. s., 1 H) 2,87 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,49 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (t, J = 13,77 Hz, 2 H) 4,33 – 4,44 (m, 1 H) 4,78 – 4,88 (m, 1 H) 7,19 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,25 (d, J = 13,39 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,41 (dd, J = 6,82, 3,03 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{36}F_3N_7O_3$, 588; experimental 588.

Compuesto 134: 9–ciclopentil–2–(4–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–carbonil)–2–metoxifenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



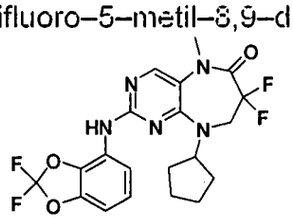
[0582] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–(ciclopropilmetil)piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,07 (br. s., 2 H) 0,47 (br. s., 2 H) 1,55 (br. s., 5 H) 1,68 (br. s., 2 H) 1,90 (br. s., 2 H) 2,21 (br. s., 1 H) 2,40 – 2,48 (m, 3 H) 3,31 (s, 4 H) 3,32 (br. s., 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,03 (t, J = 13,89 Hz, 2 H) 4,64 – 4,76 (m, 1 H) 6,96 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,15 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{37}F_2N_7O_3$, 570; experimental 570.

Compuesto 135: 9–ciclopentil–2–(4–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–carbonil)–5–fluoro–2–metoxifenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



[0583] El compuesto del título se sintetizó en ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 1–(ciclopropilmetil)piperazina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,07 (d, J = 4,55 Hz, 2 H) 0,45 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 0,75 – 0,87 (m, 1 H) 1,47 – 1,77 (m, 6 H) 1,92 (br. s., 2 H) 2,20 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,32 – 2,43 (m, 2 H) 3,22 – 3,31 (m, 2 H) 3,64 (br. s., 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,06 (t, J = 13,77 Hz, 3 H) 4,70 – 4,84 (m, 1 H) 6,97 (d, J = 6,06 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,16 (d, J = 11,87 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{36}F_3N_7O_3$, 588; experimental 588.

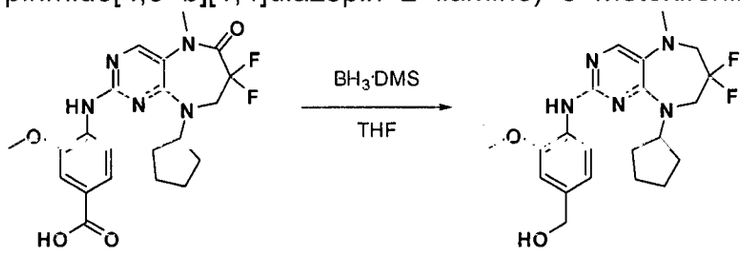
Compuesto 136: 9–ciclopentil–2–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–4–ilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



[0584] El compuesto del título se sintetizó en 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona y

2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–4–amina usando el procedimiento descrito en el esquema general de reacción de Buchwald. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,20 – 1,84 (m, 9 H) 3,97 (t, J = 14,40 Hz, 2 H) 4,50 – 4,70 (m, 1 H) 7,14 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J = 7,45, 2,15 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{19}F_4N_5O_3$, 454; experimental 454.

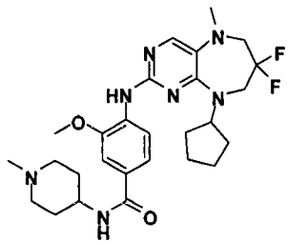
Compuesto 137: (4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxifenil)metanol



[0585] El compuesto del título se sintetizó solubilizando el ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico (0,36 mmol) en THF (20 mL) y añadiendo borano–dimetilsulfuro (2,0 M, 1,8 mL, 3,6 mmol) lentamente. La solución se agitó durante 18 h y luego se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó luego con agua (x2), salmuera y el solvente se evaporó. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre (8,1 mg, 5% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,37 – 1,96 (m, 8 H) 2,82 (s, 3 H) 3,48 (t, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,78 (t, J = 12,00 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,43 (d, 2 H) 4,84 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 5,07 (t, J = 5,81 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 8,08 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{27}F_2N_5O_2$, 420; experimental 420.

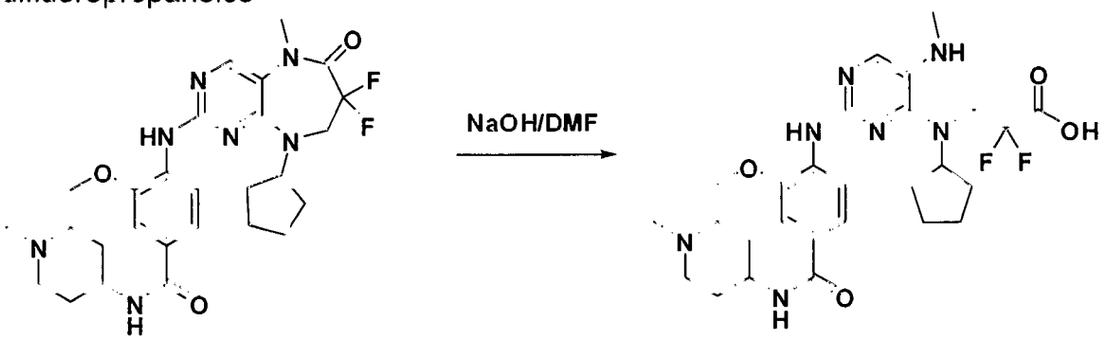
491

Compuesto 138: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



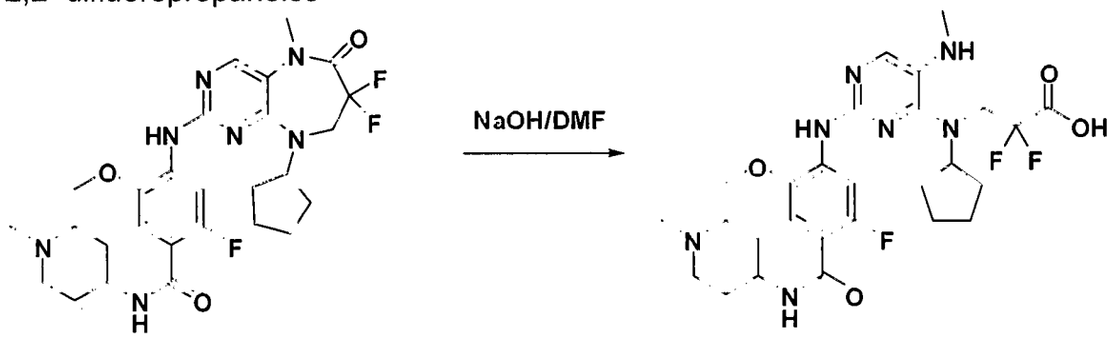
[0586] El compuesto del título se sintetizó primero según el procedimiento de reducción general del anillo amida usando 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoato de isopropilo para obtener 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoato de isopropilo. Este éster luego se saponificó tratándolo con HCl 4 N y MeOH (10:1) y calentándolo a 100 °C durante la noche. El solvente se evaporó y la amida del título se formó tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis del enlace amida usando HATU y 4–amino–N–metilpiperidina. 1H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,51 – 1,97 (m, 8 H) 2,16 (s, 3 H) 2,78 (d, J = 10,61 Hz, 2 H) 2,83 (s, 3 H) 3,31 (br. s., 10 H) 3,50 (t, J = 13,52 Hz, 2 H) 3,81 (t, J = 12,13 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,72 – 4,93 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,39 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{37}F_2N_7O_2$, 530; experimental 530.

Compuesto 139: ácido 3–(ciclopentil(2–(2–metoxi–4–(1–metilpiperidin–4–ilcarbamoil)fenilamino)–5–(metilamino)pirimidin–4–il)amino)–2,2–difluoropropanoico



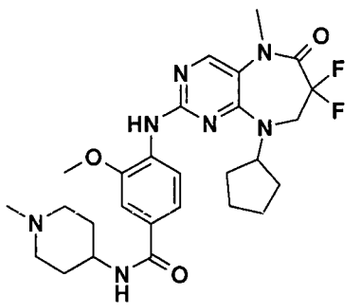
[0587] A una mezcla de 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida (543 mg, 1 mmol) en 10 ml de DMF, se añadió NaOH 1 N (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se sometió a purificación por HPLC en fase inversa usando una columna básica. El compuesto final se obtuvo por liofilización primero y luego por secado en un horno del vacío a 60 °C durante 3 d (380 mg, 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,47–1,99 (m, 12 H) 2,54 (d, J = 2,8 Hz, 2 H) 2,64 – 2,79 (m, 5 H) 3,00 (d, J = 4,6 Hz, 2 H) 3,85 – 4,10 (m, 6 H) 4,20 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,42 (s, 2 H) 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,61 – 7,80 (m, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{37}F_2N_7O_4$, 562; experimental 562.

Compuesto 140: ácido 3–(ciclopentil(2–(5–fluoro–2–metoxi–4–(1–metilpiperidin–4–ilcarbamoil)fenilamino)–5–(metilamino)pirimidin–4–il)amino)–2,2–difluoropropanoico



[0588] A una mezcla de compuesto 116 (300 mg, 0,53 mmol) en 2 ml de DMF, se añadió NaOH 1 N (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se sometió a purificación por HPLC en fase inversa usando una columna básica (columna Gemini 5µ C18, fase móvil A: H_2O; B: 20% de H_2O en CH_3CN que contiene 10 µM de NH_4HCO_3). El compuesto final se liofilizó directamente y luego se secó en horno al vacío a 60 °C durante 3 días para dar 234 mg de sólido blanco (76%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48–1,98 (m, 12 H) 2,60 – 2,81 (m, 6 H) 3,03 (m, 2 H) 3,79 – 4,08 (s&m, 6 H) 4,16 (m, 1 H) 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,03 (br. s., 1 H) 8,34 – 8,38 (d, J = 16 Hz, 1 H) 9,81 (br. s., 1 H). [M+H] calc. para $C_{27}H_{36}F_3N_7O_4$, 580; experimental 580.

[0589] Compuesto 141: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0590] Sal de HCl de 3–amino–2,2–difluoropropanoato de metilo: En un recipiente de base redonda, se solubilizó ácido 3–amino–2,2–difluoropropanoico (500 mg, 4 mmol) en MeOH (10 mL). A 0 °C, se añadió gota a gota $SOCl_2$ (1 mL). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. La evaporación de la mezcla de reacción dio un sólido blanco para ser el producto como sal de HCl (570 mg, 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 3,63 (t, J = 16 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 9,07 (br. s., 2 H).

[0591] 3–(ciclopentilamino)–2,2–difluoropropanoato de metilo: A un recipiente de base redonda se añadió 3–amino–2,2–difluoropropanoato de metilo (570 mg, 3,24 mmol), THF (20 mL), ciclopentanona (0,433 mL, 4,87 mmol) y HOAc (1 mL). A esta mezcla, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,06 g, 5 mmol) en porciones. La reacción se dejó reposar durante la noche. Se añadió luego lentamente a una solución agitada de hielo, $NaHCO_3$ (sat.) y EtOAc. La capa acuosa luego se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado en forma de un jarabe claro (400 mg, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,30 (td, J = 13, 6 Hz, 2 H) 1,43 (d, J = 8 Hz, 1 H) 1,47 – 1,70 (m, 4 H) 1,77 (dt, J = 12, 6 Hz, 2 H) 3,12 (t, J = 6 Hz, 1 H) 3,19 (t, J = 14 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H).

[0592] 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2,2–difluoropropanoato de metilo: El compuesto 3–(ciclopentilamino)–2,2–difluoropropanoato de metilo (400 mg, 2 mmol) se solubilizó en acetona (20 mL, seco). La solución se enfrió en un baño de agua helada bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió K_2CO_3 (552 mg, 4 mmol). A esto, se agregó gota a gota una solución de 2,4–dicloro–5–nitropirimidina (407 mg, 2,1 mmol) en acetona (5 mL, seco). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después de ello, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera y agua. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. [M+H] calculado para $C_{13}H_{15}ClF_2N_4O_4$, 365; experimental 365.

[0593] 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: El compuesto antes obtenido, 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2,2–difluoropropanoato de metilo se disolvió en AcOH (10 mL). Se añadió hierro en polvo (224 mg, 4 mmol) seguido de la adición lenta de HCl (1,5 mL, conc.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 60 °C durante 1 h. La reacción luego se enfrió, la barra de agitación y el hierro sin reaccionar se eliminaron por filtración a través de papel y el volumen del solvente se redujo en aproximadamente el 75% en un rotovap. La mezcla luego se diluyó con agua helada y EtOAc. La capa acuosa se alcalinizó por medio de la adición cuidadosa de $NaHCO_3$ sat. Los extractos combinados se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener un jarabe marrón (550 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. [M+H] calculado para $C_{12}H_{13}ClF_2N_4O$, 303; experimental 303.

496.

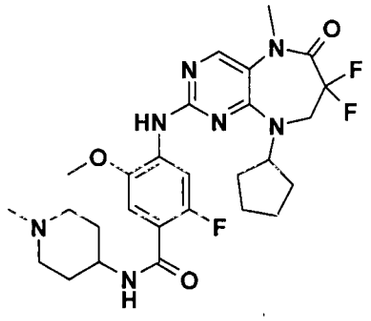
[0594] 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (550 mg, 1,82 mmol) se disolvió en DMA (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó hidruro de sodio (80 mg, 60% en aceite mineral, 2 mmol) lentamente y se dejó bajo agitación durante 10 minutos. Se agregó luego yoduro de metilo (0,125 mL, 2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, la reacción se juzgó completa por LCMS, se vertió en agua helada, la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un residuo marrón que se usó directamente para la siguiente etapa. [M+H] calculado para $C_{13}H_{15}ClF_2N_4O$, 317; experimental 317.

[0595] Ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico: 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (obtenida con anterioridad), ácido 4–amino–3–metoxibenzoico (334 mg, 2 mmol), *i*–PrOH (10 mL) y HCl concentrado (10 gotas) se calentaron hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se redisolvió en MeOH, se trató con NaOH y se calentó a reflujo durante 1 hr. Tras lo cual se concentró, se acidificó con HCl y se filtró para dar el producto en forma de un sólido tostado (300 mg). [M+H] calculado para $C_{21}H_{23}F_2N_5O_4$, 448; experimental 448.

[0596] El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico (obtenido con anterioridad, 300

mg) tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis de enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó en HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre (40 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,59–2,01 (m, 16 H) 2,17 (s, 3 H) 2,78 (d, J = 11 Hz, 2 H) 3,28 (s, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,73 (m., 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,04 (t, J = 14 Hz, 2 H) 4,76 (m, 1 H) 7,47 (s, 1H) 7,50 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,09 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

[0597] Compuesto 142: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0598] Ácido 2–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzoico: A una solución de 2,5–difluoro–4–nitrobenzoato de metilo (1 g, 4,6 mmol) en metanol (10 mL) se añadió metóxido de sodio (95%, 393 mg, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró, se acidificó con HCl. El sólido se filtró y se secó para dar el producto en forma de un polvo amarillo claro (728 mg, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 7,66 (d, J = 4 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8 Hz, 1 H).

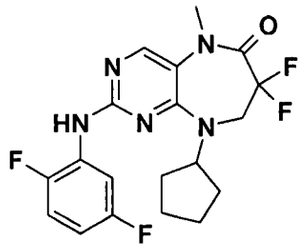
[0599] Ácido 4–amino–2–fluoro–5–metoxibenzoico: Una solución de ácido 2–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzoico de etilo (217 mg, 1 mmol), HOAc (cat.) y

MeOH (10 mL) se hidrogenó usando un hidrogenador de cuba H. La solución luego se concentró y se secó para dar el producto que se puede usar para la siguiente etapa sin ulterior purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 3,76 (s, 3 H) 5,88 (br s, 2 H) 6,36 (d, *J* = 16 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 12,32 (br s, 1 H).

[0600] Ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico: 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (158 mg, 0,5 mmol), ácido 4–amino–2–fluoro–5–metoxibenzoico (obtenido con anterioridad), *i*–PrOH (5 mL) y HCl conc. (10 gotas) se calentaron hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción contiene el producto deseado más lotes de subproducto de descarboxilación que se separaron por RP–HPLC para dar el producto en forma de un sólido blanco (12 mg). [M+H] calculado para $C_{21}H_{22}F_3N_5O_4$, 466; experimental 466.

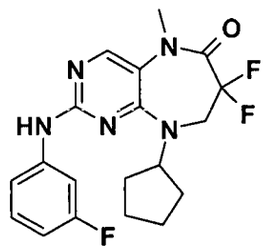
[0601] El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico (obtenido con anterioridad, 12 mg) tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis de enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó en HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre (8 mg, 55%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,60–1,73 (m, 11 H), 1,88 – 2,21 (m, 8 H) 2,78 (br. s., 2 H) 3,73 (br. s., 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (t, *J* = 14 Hz, 2 H) 4,81 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 7 Hz, 1 H) 7,91 (br. s., 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,24 (d, *J* = 13 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_7O_3$, 562; experimental 562.

[0602] Compuesto 143: 9–ciclopentil–2–(2,5–difluorofenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (50 mg, 0,16 mmol), 2,5–difluoroanilina (31 mg, 0,24 mmol), *i*–PrOH (2 mL) y HCl conc. (5 gotas) se calentaron hasta 100 °C durante la noche para dar el compuesto del título. El compuesto final se purificó en HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre (20 mg, 31%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,23–1,85 (m, 11 H) 4,02 (t, *J* = 14 Hz, 2 H) 4,68 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 6,88 (t, *J* = 8 Hz, 1 H) 7,26 (td, *J* = 10, 6 Hz, 1 H) 7,74 – 7,96 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 9,04 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{19}H_{19}F_4N_5O$, 410; experimental 410.

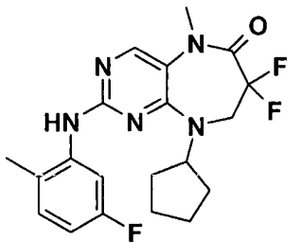
[0603] Compuesto 144: 9–ciclopentil–7,7–difluoro–2–(3–fluorofenilamino)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (100 mg, 0,32 mmol), 3–fluoroanilina (54 mg, 0,48 mmol), *i*–PrOH (2 mL) y HCl conc. (5 gotas) se calentaron hasta 100 °C durante la noche para dar el compuesto del título. El compuesto final se purificó en

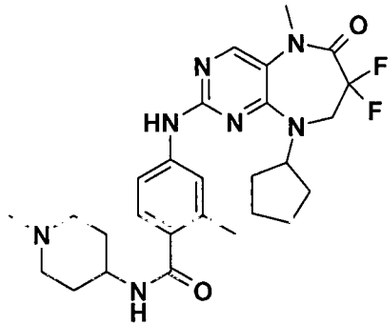
HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre (50 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,58–1,96 (m, 8 H) 4,04 (t, J = 14 Hz, 2 H) 4,78 (m, 1 H) 6,59 – 6,87 (m, 1 H) 7,16 – 7,33 (m, 1 H) 7,38 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 12 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 9,66 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_5O$, 392; experimental 392.

[0604] Compuesto 145: 9–ciclopentil–7,7–difluoro–2–(5–fluoro–2–metilfenilamino)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona



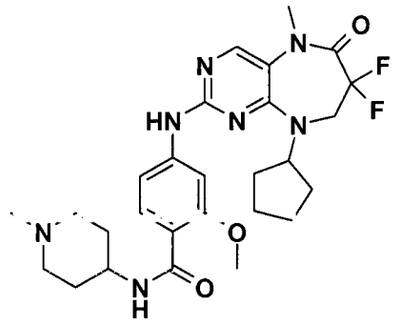
2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (100 mg, 0,32 mmol), 5–fluoro–2–metilanilina (60 mg, 0,48 mmol), *i*–PrOH (2 mL) y HCl conc. (5 gotas) se calentaron hasta 100 °C durante la noche para dar el compuesto del título. El compuesto final se purificó en HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre (50 mg, 39%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,40 – 1,96 (m, 9 H) 2,22 (s, 3 H) 3,99 (t, J = 14 Hz, 2 H) 4,62 (t, J = 8 Hz, 1 H) 6,81 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H) 7,19 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 12, 3 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{22}F_3N_5O$, 406; experimental 406.

[0605] Compuesto 146: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–metil–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–metilbenzoico tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis de enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó en HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,36 – 1,77 (m, 11 H) 1,98 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,75 (d, J = 11 Hz, 2 H) 3,17 (br. s., 2 H) 3,67 (d, J = 7 Hz, 1 H) 4,03 (t, J = 14 Hz, 3 H) 4,81 (m, 1 H) 7,22 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,68 (br. s., 1 H) 7,99 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 9,51 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_2$, 528; experimental 528.

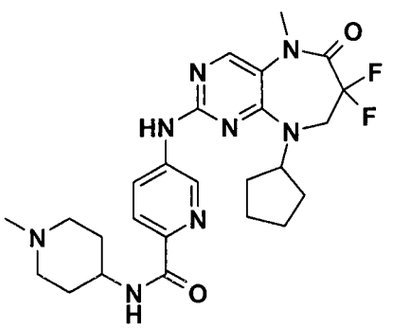
[0606] Compuesto 147: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–

ilamino)–2–metoxibenzoico tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis de enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48–2,22 (m, 14 H) 2,66 – 2,88 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,46 (d, J = 11 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 14 Hz, 3 H) 4,81 (m, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 7,64 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 7 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 9,69 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}F_2N_7O_3$, 544; experimental 544.

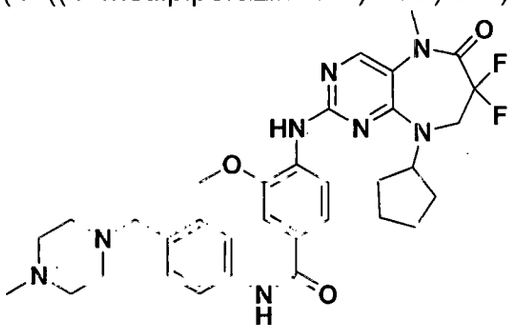
[0607] Compuesto 148: 5–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)picolinamida



[0608] El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 5–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)picolínico tal como se describió en el procedimiento general para la síntesis de enlace amida usando HATU y 1–metilpiperidin–4–amina. El compuesto final se purificó por HPLC en fase inversa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,44 – 2,04 (m, 13 H) 2,77 (d, J = 5 Hz, 2 H) 3,01 – 3,22 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,47 (d, J = 11 Hz, 2 H) 4,08 (m, 3 H) 4,80 (m, 1 H) 7,85 – 8,02 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,44 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H) 8,69 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,80 – 8,92 (m, 1 H) 9,85 – 10,01 (m, 1 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{32}F_2N_8O_2$, 516; experimental 516.

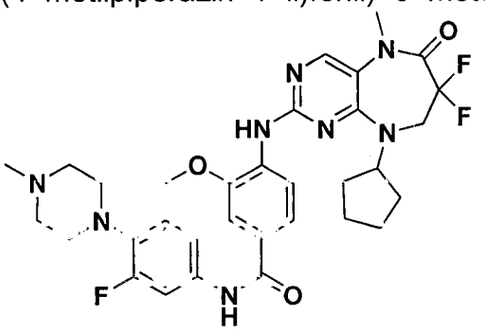
503

[0609] Compuesto 149: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–((4–metilpiperazin–1–il)metil)fenil)benzamida



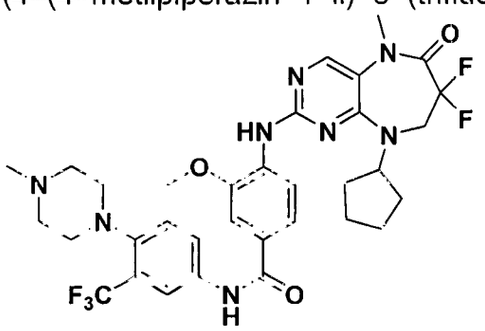
En un recipiente de base redonda seco, se disolvieron ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico (89,4 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de 4–((4–metilpiperazin–1–il)metil)anilina (66,7 mg, 0,24 mmol) en N,N–dimetilformamida seca (3,0 mL). Luego se añadieron diisopropiletilamina (107 µL, 0,6 mmol) y finalmente HATU (114 mg, 0,3 mmol) a la reacción, se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar, se purificó el producto usando HPLC en fase inversa usando sistema de solventes de agua–acetonitrilo. Las fracciones puras se mezclaron y se evaporaron hasta una cantidad mínima, luego se alcalinizaron con solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajeron en EtOAc ((2×100 mL), la capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para obtener el producto puro 72 mg (57 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,51 – 1,80 (m, 6 H) 1,97 (br. s., 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,34 (br. s., 8 H) 3,42 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,07 (t, J = 12 Hz, 2 H) 4,80 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,51 – 7,67 (m, 2 H) 7,70 (m, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,37 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 10,09 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{33}H_{40}F_2N_8O_3$, 635; experimental 635.

[0610] Compuesto 150 A: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–fluoro–4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil)–3–metoxibenzamida



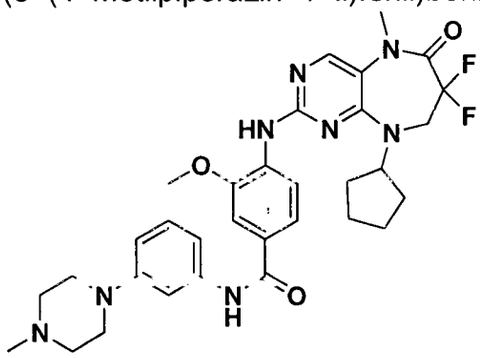
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 149 a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico y 3–fluoro–4–(4–metilpiperazin–1–il)anilina con un rendimiento de 52,4 mg (41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,60 (br. s., 6 H) 1,99 (s, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,40 – 2,51 (m, 4 H) 2,98 (br. s., 4 H) 3,97 (s, 3 H) 4,22 (t, 2 H) 4,79 (m, 1 H) 7,03 (t, *J* = 9,35 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J* = 8,72, 1,64 Hz, 1 H) 7,54 – 7,78 (m, 3 H) 8,04 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,36 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 10,11 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{32}H_{37}F_2N_8O_3$, 639; experimental 639.

[0611] Compuesto 150B 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–(4–metilpiperazin–1–il)–3–(trifluorometil)fenil)benzamida



[0612] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 149 a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico y 4–(4–metilpiperazin–1–il)–3–(trifluorometil)anilina con un rendimiento de 46 mg (34%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,43 – 1,72 (m, 6 H) 1,99 (br. s., 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,47 (br.s., 4 H) 2,85 (t, *J* = 4,29 Hz, 4 H) 3,99 (s, 3 H) 4,07 (t, *J* = 12 Hz, 2 H) 4,80 (t, *J* = 7,96 Hz, 1 H) 7,46 – 7,73 (m, 3 H) 7,97 – 8,10 (m, 2 H) 8,14 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,38 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{33}H_{37}F_6N_8O_3$, 689; experimental 689.

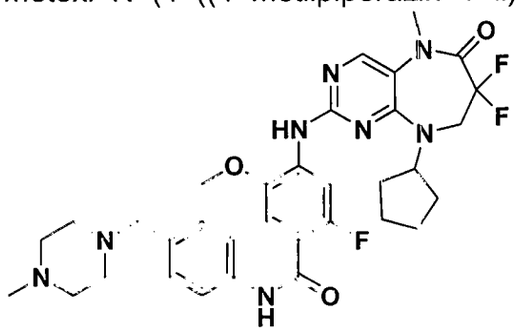
[0613] Compuesto 151: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(3–(4–metilpiperazin–1–il)fenil)benzamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 149 a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico y 3–(4–metilpiperazin–1–il)anilina con un rendimiento de 35 mg (28%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,43 – 1,72 (m, 6 H) 1,98 (br. s., 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,35 – 2,50 (m, 4 H) 2,97 – 3,23 (m, 4 H) 3,98 (s, 3 H) 4,06 (t, *J* = 12 Hz, 2 H) 4,79 (m, 1 H) 6,55 – 6,79 (m, 1 H) 7,12 – 7,26 (m, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 7,52 – 7,72 (m,

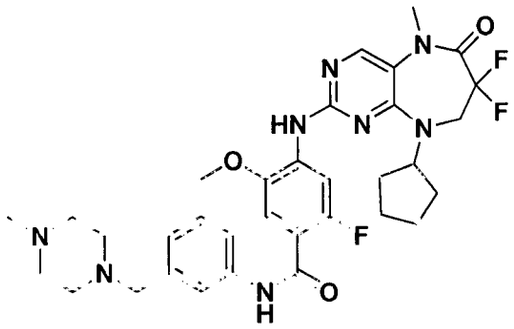
2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,35 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 9,94 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{32}H_{38}F_2N_8O_3$, 621; experimental 621.

[0614] Compuesto 152: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(4–((4–metilpiperazin–1–il)metil)fenil)benzamida



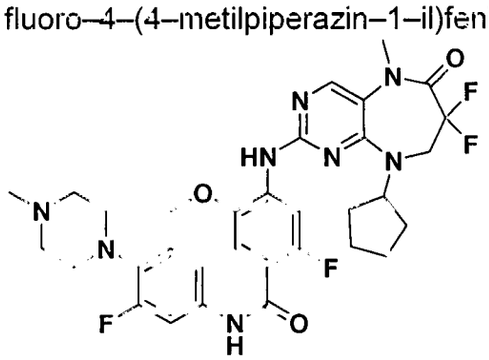
[0615] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 149 a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico y clorhidrato de 4–((4–metilpiperazin–1–il)metil)anilina con un rendimiento de 48 mg (37%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,62 (br. s., 4 H) 1,73 (br. s., 2 H) 1,98 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,17 – 2,45 (m, 8 H) 3,40 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,09 (t, *J* = 12 Hz, 2 H) 4,84 (t, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,16 – 7,37 (m, 3 H) 7,66 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,19 – 8,39 (m, 2 H) 10,13 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{33}H_{39}F_3N_8O_3$, 653; experimental 653.

[0616] Compuesto 153: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(3–((4–metilpiperazin–1–il)metil)fenil)benzamida



[0617] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 149 a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico y clorhidrato de 3–((4–metilpiperazin–1–il)metil)anilina con un rendimiento de 43 mg (33%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,62 (br. s., 6 H) 1,99 (br. s., 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,33 (br. s., 8 H) 3,43 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,09 (t, *J* = 13,89 Hz, 2 H) 4,84 (br. s., 1 H) 7,01 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,20 – 7,35 (m, 2 H) 7,61 (br. s., 1 H) 7,67 (br. s., 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,23 – 8,40 (m, 2 H) 10,14 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{33}H_{39}F_3N_8O_3$, 653; experimental 653.

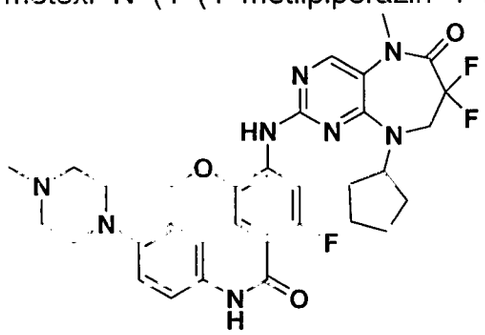
[0618] Compuesto 154: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(3–fluoro–4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil)–5–metoxibenzamida



[0619] El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 149 a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–

metoxibenzoico y 3–fluoro–4–(4–metilpiperazin–1–il)anilina con un rendimiento de 70 mg (53%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,42 – 1,73 (m, 6 H) 1,86 – 2,06 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,35 – 2,49 (m, 4 H) 2,97 (br. s., 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,09 (t, *J* = 13,89 Hz, 2 H) 4,82 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,01 (t, *J* = 9,35 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 7,32 – 7,45 (m, 1 H) 7,63 (dd, *J* = 15,03, 1,89 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,19 – 8,46 (m, 2 H) 10,16 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{32}H_{36}F_4N_8O_3$, 657; experimental 657.

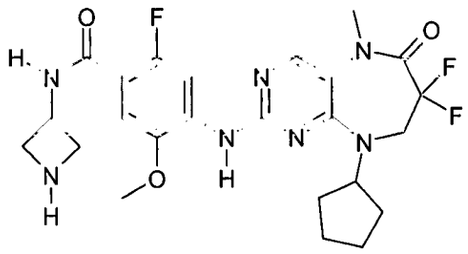
[0620] Compuesto 155: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(4–(4–metilpiperazin–1–il)fenil)benzamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto 149 a partir de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico y 4–(4–metilpiperazin–1–il)anilina con un rendimiento de 82 mg (53%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,61 (br. s., 4 H) 1,73 (br. s., 2 H) 1,99 (br. s., 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 (br. s., 4 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,08 (t, *J* = 13,89 Hz, 2 H) 4,84 (br. s., 1 H) 6,91 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H) 7,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,18 – 8,41 (m, 2 H) 9,91 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{32}H_{37}F_3N_8O_3$, 639; experimental 639.

509

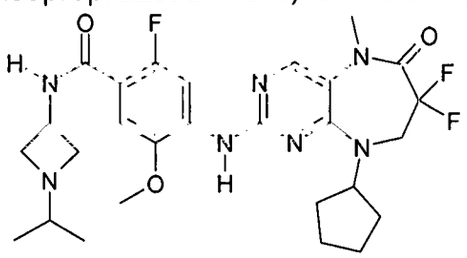
[0621] Compuesto 156: N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida



A una solución de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico (1 g, 2,2 mmol) en DMF (4 mL) se añadió 3–aminoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo (413 mg, 2,4 mmol), HATU (1,43 g, 3,75 mmol) y DIEA (973 µL, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Luego se vertió en 100 mL de agua bajo agitación rápida. Se forma un sólido marrón oscuro y se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 884 mg del intermediario protegido con Boc. Este sólido se trató con TFA en DCM (10 mL 1:1) durante 30 minutos. El solvente luego se eliminó y el residuo se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (sat. ac.). Las capas se separaron y la capa acuosa luego se extrajo con una porción de DCM con 3% de MeOH. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener un alquitrán marrón (568 mg, 50 % de rendimiento) que se usó crudo en posteriores reacciones. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,48 – 1,77 (m, 6 H) 1,96 (br. s., 2 H) 3,56 (dd, *J* = 7,45, 4,42 Hz, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 4,08 (t, *J* = 14,02 Hz, 2 H) 4,62 – 4,73 (m, 1 H) 4,76 – 4,90 (m, 1 H) 7,20 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,26 (d, *J* = 13,39 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,51 (d, *J* = 3,54 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{28}F_3N_7O_3$, 520; experimental 520.

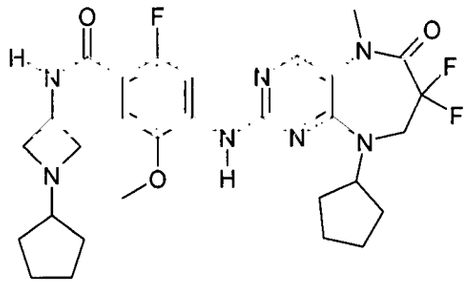
STD

[0622] Compuesto 157: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–5–metoxibenzamida



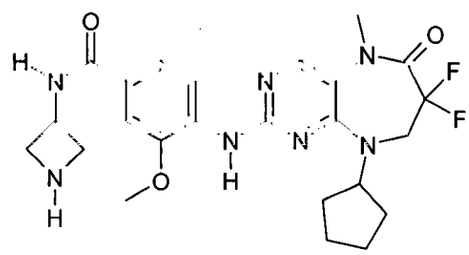
A una solución de N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida (100 mg, 0,19 mmol) en AcOH:DCM:MeOH (2,5 mL, 1:2:2) se añadió acetona (100 µL, 1,36 mmol), complejo de borano–piridina (100 µL, 0,8 mmol) y se dejó agitar durante 3 h. El solvente luego se eliminó y el producto se purificó por HPLC en fase inversa, se alcalinizó libremente y se liofilizó para obtener un sólido blanco (3,3 mg, 3%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 0,85 (d, J = 6,06 Hz, 4 H) 1,05 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 1,44 – 1,80 (m, 6 H) 1,95 (br. s., 2 H) 2,27 (dt, J = 12,32, 6,09 Hz, 1 H) 2,89 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,50 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,08 (t, J = 13,89 Hz, 2 H) 4,29 – 4,42 (m, 1 H) 4,72 – 4,89 (m, 1 H) 7,19 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,25 (d, J = 13,39 Hz, 1 H) 8,29 – 8,32 (m, 1 H) 8,40 (d, J = 7,07 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_7O_3$, 562; experimental 562.

[0623] Compuesto 158: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–ciclopentilazetidin–3–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida



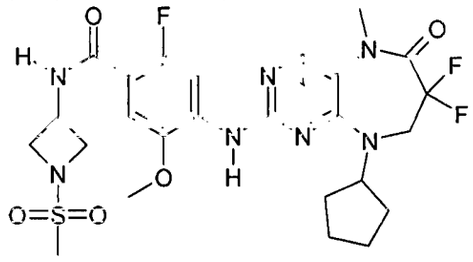
A una solución de N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida (100 mg, 0,19 mmol) en AcOH:DCM:MeOH (2,5 mL, 1:2:2) se añadió ciclopentanona (100 µL, 1,09 mmol), complejo de borano–piridina (100 µL, 0,8 mmol) y se dejó agitar durante 3 h. El solvente luego se eliminó y el producto se purificó por HPLC en fase inversa, se alcalinizó libremente y se liofilizó para obtener un sólido blanco (5,0 mg, 9 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,23 – 1,35 (m, 2 H) 1,38 – 1,78 (m, 11 H) 1,96 (br. s., 2 H) 2,67 (br. s., 1 H) 2,87 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 3,49 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,08 (t, *J* = 13,77 Hz, 2 H) 4,33 – 4,44 (m, 1 H) 4,78 – 4,88 (m, 1 H) 7,19 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,25 (d, *J* = 13,39 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,41 (dd, *J* = 6,82, 3,03 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{36}F_3N_7O_3$, 588; experimental 588.

[0624] Compuesto 159: N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida



A una solución de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 mL) se añadió 3–aminoazetidin–1–carboxilato de ter–butilo (41,3 mg, 0,24 mmol), HATU (125 mg, 0,33 mmol) y DIEA (80 µL, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Luego se vertió en 100 mL de agua en agitación rápida. Se formó un sólido de color durazno y se filtró, se lavó con agua y se secó. Este sólido se trató con TFA en DCM (3 mL 1:1) durante 30 minutos. El solvente luego se eliminó y el producto se purificó por HPLC en fase inversa, se alcalinizó libremente y se liofilizó para obtener un sólido blanco (37,4 mg, 34 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,49 – 1,79 (m, 6 H) 1,93 (br. s., 2 H) 3,52 – 3,66 (m, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, *J* = 14,02 Hz, 2 H) 4,56 – 4,84 (m, 2 H) 7,45 – 7,58 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,28 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 8,75 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{29}F_2N_7O_3$, 502; experimental 502.

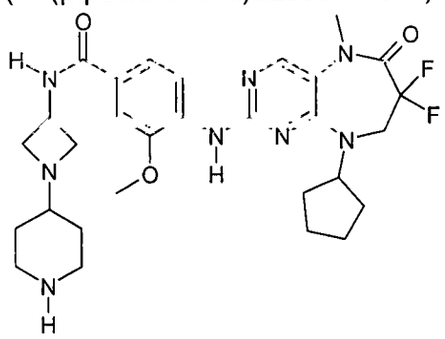
[0625] Compuesto 160: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)azetidin–3–il)benzamida



A una solución de N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida (100 mg, 0,19 mmol) en DCM (2,5 mL, 1:2:2) se añadió DIEA (50 µL, 0,285 mmol), seguido de cloruro de metansulfonilo (23 µL, 0,21

mmol). Después de agitar durante la noche, el solvente se eliminó y el producto se purificó por HPLC en fase inversa, se alcalinizó libremente y se liofilizó para obtener un sólido blanco (9,3 mg, 9 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,54 – 1,79 (m, 6 H) 1,96 (br. s., 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 3,94 (d, *J* = 1,77 Hz, 2 H) 4,03 – 4,15 (m, 4 H) 4,61 – 4,72 (m, 1 H) 4,76 – 4,87 (m, 1 H) 7,24 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,27 (d, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,73 (d, *J* = 3,79 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{30}F_3N_7O_5S$, 598; experimental 598.

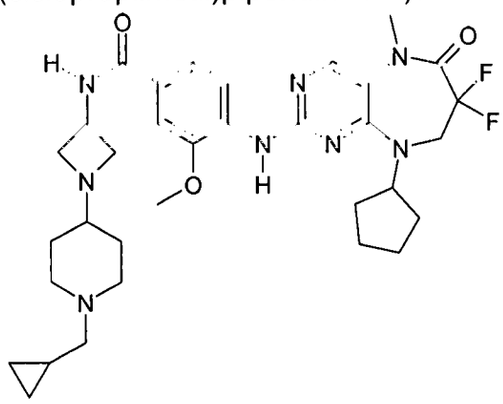
[0626] Compuesto 161: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(piperidin–4–il)azetidin–3–il)benzamida.



A una solución de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 mL) se añadió 4–(3–aminoazetidin–1–il)piperidin–1–carboxilato de ter–butilo (72 mg, 0,25 mmol), HATU (125 mg, 0,33 mmol) y DIEA (80 µL, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Luego se vertió en 100 mL de agua en agitación rápida. Se formó un sólido blanco y se filtró, se lavó con agua y se secó. Este sólido se trató con TFA en DCM (3 mL 1:1) durante 2 días. El solvente luego se eliminó y el producto se purificó por HPLC en fase inversa, se alcalinizó libremente y se liofilizó para obtener un sólido blanco (17,8 mg, 14 % de rendimiento ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ

ppm 1,02 (br. s., 2 H) 1,50 – 1,79 (m, 9 H) 1,93 (br. s., 2 H) 2,07 (br. s., 1 H) 2,35 – 2,44 (m, 2 H) 2,85 – 3,00 (m, 4 H) 3,52 (t, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,05 (t, *J* = 14,02 Hz, 2 H) 4,37 – 4,50 (m, 1 H) 4,68 – 4,84 (m, 1 H) 7,47 – 7,52 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,29 (d, 1 H) 8,61 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{38}F_2N_8O_3$, 585; experimental 585.

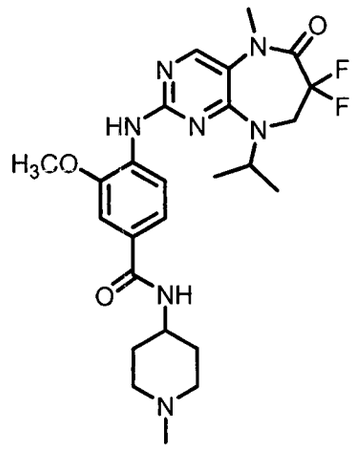
[0627] Compuesto 162: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(1–(ciclopropilmetil)piperidin–4–il)azetidin–3–il)–3–metoxibenzamida



A una solución de 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(piperidin–4–il)azetidin–3–il)benzamida (13 mg, 0,023 mmol) en MeOH (2,5 mL) se añadió AcOH (0,03 mL), ciclopropanaldehído (3 µL, 0,034 mmol), complejo de borano–piridina (10 µL, 0,08 mmol) y se dejó agitar durante la noche. El solvente luego se eliminó y el producto se purificó por HPLC en fase inversa, se alcalinizó libremente y se liofilizó para obtener un sólido blanco (6,4 mg, 44 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm –0,03 – 0,14 (m, 3 H) 0,34 – 0,51 (m, 2 H) 0,80 (s, 1 H) 1,17 (d, *J* = 2,53 Hz, 2 H) 1,60 (br. s., 6 H) 1,71 (br. s., 2 H) 1,94 (br. s., 5 H) 2,13 (d, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 2,82 (br. s., 2 H) 2,96 (t, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 3,52 (t, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 3,92 (s, 1 H) 4,05 (t, *J* = 14,02 Hz, 2 H) 4,38 –

4,50 (m, 1 H) 4,70 – 4,82 (m, 1 H) 7,41 – 7,58 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,22 – 8,33 (m, 2 H) 8,61 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{33}H_{44}F_2N_8O_3$, 638; experimental 638.

[0628] Compuesto 163: 4–(7,7–difluoro–9–isopropil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



2,2–difluoro–3–(isopropilamino)propanoato de etilo: El 3–(dibencilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (5,00 g, 15,0 mmol) se disolvió en EtOH (25 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (1,15 mL, 15,5 mmol). A esta mezcla, se añadió $Pd(OH)_2/C$ (20%, 250 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite, el taco de Celite se lavó con etanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (65 mL) y a la solución se añadió acetona (0,872 g, 15,0 mmol) y acetato de sodio (1,23 g, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y $NaBH(OAc)_3$ (4,77 g, 22,5 mmol) se añadió en porciones en 5 min. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió en una solución fría (0 °C) de salmuera (100 mL). El pH se ajustó a 12,5 con NaOH (50%) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3X50 mL). El extracto orgánico combinado se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para

obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (1,54 g, 54%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,04 (d, *J* = 6,32 Hz, 6 H) 1,36 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 2,73 – 2,94 (m, 1 H) 3,20 (t, *J* = 13,52 Hz, 2 H) 4,34 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H)

[0629] 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(isopropil)amino)–2,2–difluoropropanoato de etilo: Se disolvió 2,2–difluoro–3–(isopropilamino)propanoato de etilo (1,50 g, 7,68 mmol) en acetona y se añadió K_2CO_3 (2,12 g, 15,3 mmol). La solución se purgó con gas nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de 2,4–dicloro–5–nitropirimidina (1,64 g, 8,45 mmol) en acetona (10 mL) se añadió gota a gota a 0 °C durante 1h. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (120 g SiO_2, hexanos : acetato de etilo 10:1 – 3:1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,96 g, 72%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,29 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H) 1,34 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 3,63 – 3,75 (m, 1 H) 4,24 (t, *J* = 13,14 Hz, 2 H) 4,34 (q, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 8,74 (s, 1 H).

[0630] 2–cloro–7,7–difluoro–9–isopropil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: El 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(isopropil)amino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (1,90 g, 5,39 mmol) se disolvió en HOAc (10 mL) y HCl (conc, 3,1 mL). Se añadió hierro (0,610 g, 10,9 mmol) y el rm se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a 60 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía flash en columna de gel de

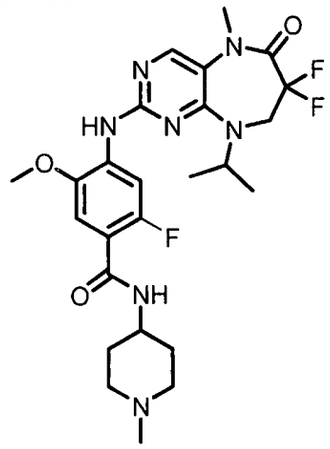
sílice (40 g SiO_2, hexanos : acetato de etilo 2:1 – 1:1) para obtener los compuestos del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,809 g, 54%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 1,27 (d, *J* = 6,82 Hz, 6 H) 3,42 (s, 3 H) 3,89 (t, *J* = 12,38 Hz, 2 H) 4,97–5,10 (m, 1 H) 8,06 (s, 1 H).

[0631] 2–cloro–7,7–difluoro–9–isopropil–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona: 2–cloro–7,7–difluoro–9–isopropil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (0,800 g, 2,89 mmol) se disolvió en DMA (7 mL) y se enfrió hasta 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió NaH (140 mg, 3,50 mmol), la mezcla se agitó durante 20 min y se agitó MeI (0,23 mL, 3,61 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se neutralizó con agua (25 mL). El pH se ajustó a 1 (HCl ac.) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío, se disolvieron en diclorometano/ácido trifluoroacético (5:1, 6 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (80 g SiO_2, hexanos : acetato de etilo 1:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,753 g, 90%).

[0632] 2–cloro–7,7–difluoro–9–isopropil–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (100 mg, 0,344 mmol) y 4–amino–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida (95,0 mg, 0,361 mmol) se suspendieron en agua (2 mL) y se agregó ácido sulfúrico (118 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un vial cerrado a 100 °C durante 18 h, se enfrió, se diluyó con agua (8 mL) y se llevó a pH = 7 usando Na2CO3 sólido. La mezcla resultante se diluyó con etanol (0,5 mL) y se agitó durante 5 min. El precipitado se filtró y se secó al aire durante 20–30 min. Luego se suspendió en etanol (~10 mL), se trató con bicarbonato de sodio sólido (350 mg) y se agitó

vigorosamente durante 1 h. Las sales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en etanol–agua (1:10; 11 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115 mg, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,25 (d, J = 6,82 Hz, 6 H) 1,52 – 1,65 (m, 2 H) 1,70 – 1,80 (m, 2 H) 1,87 – 1,97 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,78 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 3,64 – 3,82 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,04 (t, J = 13,52 Hz, 2 H) 4,88 (spt, 1 H) 7,46 – 7,54 (m, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 8,11 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); [M+H] calculado para $C_{25}H_{33}F_2N_7O_3$, 518; experimental 518.

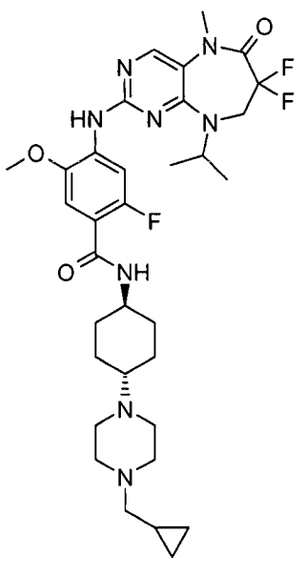
[0633] Compuesto 164: 4–(7,7–difluoro–9–isopropil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



2–cloro–7,7–difluoro–9–isopropil–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (100 mg, 0,344 mmol) y 4–amino–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida (100 mg, 0,355 mmol) se suspendieron en agua (2 mL) y se añadió ácido sulfúrico (118 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un vial cerrado a 100 °C durante 18 h, se enfrió, se diluyó con agua (5 mL) y se llevó a pH = 7 usando carbonato de sodio sólido. La mezcla resultante se diluyó con etanol (0,5 mL) y se agitó

durante 5 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó al aire durante 20–30 min. Luego se suspendió en etanol (~10 mL), se trató con bicarbonato de sodio sólido (130 mg) y se agitó vigorosamente durante 45 min. Las sales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en etanol–agua (1:7; 8 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 35%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,26 (d, J = 6,82 Hz, 6 H) 1,49 – 1,62 (m, 2 H) 1,77 (br. d., 2 H) 1,95 (app. t, J = 11,2 Hz, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 2,73 (br. d., J = 11,12 Hz, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,71 (m, J = 7,83 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,07 (t, J = 13,52 Hz, 2 H) 4,90 (m, 1 H) 7,19 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 7,33, 3,03 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,20 – 8,32 (m, 2 H); [M+H] calculado para $C_{28}H_{32}F_3N_7O_3$, 536; experimental 536.

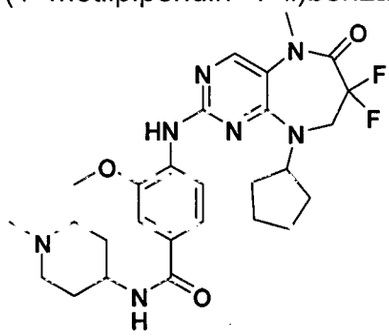
[0634] Compuesto 165: N–((1r,4r)–4–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il)ciclohexil)–4–(7,7–difluoro–9–isopropil–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida



520

El compuesto del título se preparó usando reacción de Buchwald a partir de 2–cloro–7,7–difluoro–9–isopropil–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (573 mg, 1,98 mmol) y 4–amino–N–((1r,4r)–4–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il)ciclohexil)–2–fluoro–5–metoxibenzamida (958 mg, 2,372 mmole) y el producto final se purificó en HPLC en fase inversa y se alcalinizó para dar la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO–*d*) δ ppm 0,53 (br. s., 2 H) 0,88 (br. s., 2 H) 1,34 (d, *J* = 6,82 Hz, 8 H) 1,57 (s, 6 H) 1,98 (br. s., 2 H) 2,19 (br. s., 6 H) 2,67 (br. s., 6 H) 3,41 (s, 3 H) 3,80 – 4,10 (m, 4 H) 4,88 – 5,09 (m, 1 H) 6,60 (dd, *J* = 15,16, 7,83 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,37 (d, *J* = 15,16 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{33}H_{45}F_3N_8O_3$, 659; experimental 659.

[0635] Compuesto 166: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



[0636] El 3–(dibencilamino)–2,2–difluoropropanoato (241 g, 0,72 mol) se disolvió en EtOH (1L) y luego se añadieron $Pd(OH)_2$/C al 20% (24 g) y ácido trifluoroacético (60 mL, 0,78 mol). El recipiente se purgó repetidamente con hidrógeno tres veces y luego se dejó bajo hidrógeno (60 psi, 413 kP) y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite®, se lavó con etanol y el filtrado se concentró sin calentamiento para dar 200 g de compuesto 3–amino–2,2–difluoropropanoato de etilo que contenía un poco de etanol.

[0637] A una solución de 3–amino–2,2–difluoropropanoato de etilo (401 g, 1,5 mol), ciclopentanona (140 mL, 1,575 mol) y acetato de sodio (123 g, 1,5 mol) en THF (6,5 L) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (477 g, 2,25 mol) en porciones durante un período de 40 min en baño de hielo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió lentamente a una solución agitada de hielo (3300 mL), bicarbonato de sodio saturado acuoso (3300 mL) y acetato de etilo (3300 mL) enfriado en baño de sal y hielo durante un período de 30 min. En este momento, las capas se separaron y el pH de la fase acuosa luego se ajustó en 11 por adición de NaOH acuoso al 25% mientras se enfriaba en el baño. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3,5Lx2) y todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado frío (1,5Lx2), salmuera (1,5L), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 280 g de 3–(ciclopentilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo.

[0638] En un recipiente de tres bocas de 12 L se cargaron 3–(ciclopentilamino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (268 g, 1,21 mol) y acetona (2,7L) y la solución se enfrió en baño de sal y hielo. Luego se añadió carbonato de potasio (337 g, 2,44 mol) seguido de la adición de una solución de 2,4–dicloro–5–nitropirimidina (260 g, 1,34 mol) en acetona (1,3 L) durante un período de 1 h. La mezcla resultante luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche que se controló con LC–MS. El solvente se eliminó en rotavapor y el residuo resultante se redisolvió en agua (2L) y acetato de etilo (2L). Después de separar, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2Lx2) y todos los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (2L), salmuera (2L), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna

(eluyendo con hexanos/acetato de etilo = 20/1, 15/1 luego 10/1) para dar 289 g de compuesto 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2,2–difluoropropanoato de etilo.

[0639] A una solución de 3–((2–cloro–5–nitropirimidin–4–il)(ciclopentil)amino)–2,2–difluoropropanoato de etilo (289 g, 0,763 mol) en ácido acético (1,75 L) en baño de hielo se añadió hierro en polvo (86 g, 1,53 mol) seguido de la adición de HCl conc. (435 mL) durante un período de 30 min. La mezcla resultante se continuó agitando en baño de hielo durante 10 min y luego se transfirió a una manta de calentamiento y se calentó a 60 °C lo cual se controló con LC–MS. Después de 5 h, la mezcla se concentró en aproximadamente el 75% y el residuo se vertió en 3,5 L de agua helada y 3,5 L de acetato de etilo. Después de separar, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4Lx2) y todos los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (2,5 L), salmuera (2,5 L), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo (420 mL) y éter dietílico (3L) para dar 169 g de compuesto 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona.

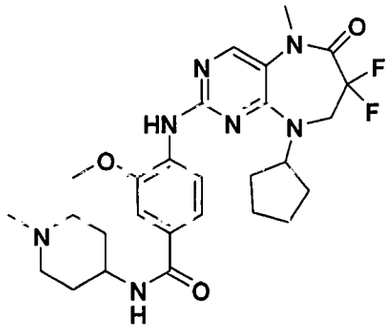
[0640] 2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (100 g, 0,33 mol) se disolvió en DMA (700 mL) y se enfrió en baño de hielo bajo nitrógeno. Se agregó NaH (14,35 g, 60% en aceite mineral, 0,363 mol) en porciones durante un período de 20 min y la mezcla resultante se continuó agitando en baño de hielo durante 10 min. Luego se agregó yodometano (21 mL, 0,363 mol) durante un período de 10 min en baño de hielo y la mezcla se agitó en baño de hielo durante 10 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió

en agua helada (2,5 L) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua, se secó para dar 98 g de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona.

[0641] Una mezcla de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (98 g, 0,31 mol), ácido 3–metoxi–4–aminobenzoico (57 g, 0,341 mol) en i–PrOH (1,05L) y HCl conc. (30mL) se calentó a reflujo durante un día. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se filtró, se lavó con isopropanol y se secó para dar 96,5 g de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico.

[0642] Una mezcla de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico (96,5 g, 0,216 mol), N–metil–4–aminopiperidina (29,3 g, 0,259 mol), HOBt (35 g, 0,259 mol), diisopropiletilamina (45 mL, 0,259 mol) en DMF anhidra (2,6 L) se enfrió en baño de hielo bajo nitrógeno. Se agregó EDCI (49,8 g, 0,259 mol) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (8 L) y acetato de etilo (3L) y se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4Lx2) y todos los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para dar 47 g del compuesto del título. Pico de DSC a 241,42 °C.

[0643] Compuesto 167: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



2–Cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (3598 g, 11,89 mol) se disolvió en NMP (11,108 kg) y se enfrió hasta aproximadamente –3 °C. Se añadió una solución 1 M de NaAHMDS (11,919 kg, 1,1 eq.) durante un período de 80 minutos, manteniendo la temperatura a menos de 4 °C. Se agregó yodometano (1,858 kg) durante un período de 10 minutos manteniendo la temperatura a menos de 35 °C. El embudo de adición se lavó con THF. La temperatura se ajustó de 20 a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Se agregó una solución 1 M de NaHMDS (1,2 kg) a 23 °C seguido de yodometano (0,188 kg). El embudo de adición se lavó con THF. La temperatura se ajustó de 20 a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La temperatura se ajustó a 10 °C, se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (6,42 L), el THF se eliminó por destilación a presión reducida, la temperatura se ajustó a 20 °C y se añadió agua (53,31 kg) lentamente durante aproximadamente 60 minutos, manteniendo la temperatura a aproximadamente 23 – 25 °C. La temperatura se ajustó a aproximadamente 10° seguido de la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, la torta filtrante se lavó con alcohol isopropílico/agua (1:1, 2 X 2 L) y se secó en una corriente de nitrógeno. La torta filtrante se disolvió en alcohol isopropílico (4,17 kg) a 76 °C, se agregó agua (20,70 kg) lentamente durante aproximadamente 85 minutosmateniendo la temperatura a aproximadamente 73 a 76 °C, después de 20 minutos se enfrió hasta

aproximadamente 11° durante aproximadamente 3 horas y se agitó durante la noche. Se recogió el sólido por filtración, se enjuagó con alcohol isopropílico/agua (1:1, 2 X 1,7 L) y se secó bajo una corriente de nitrógeno, seguido de secado en un horno durante 4 días para dar 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona.

[0644] Una mezcla de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (2,542 kg, 8,05 mol), ácido 3–metoxi–4–aminobenzoico (1,50 kg) en alcohol t–butílico (23 L) y se calentó hasta aproximadamente 53 °C. Se añadió HCl conc. (951 g) durante aproximadamente 10 minutos, se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 60 horas. La temperatura se ajustó a 15 °C y se agitó durante 40 horas para dar un sólido que se recogió por filtración, se enjuagó con alcohol isopropílico/agua (1:1, 2X 2,5L) y se secó bajo una corriente de nitrógeno durante aproximadamente 1,5 horas, luego en un horno al vacío a 40 °C durante 4 días para dar ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico.

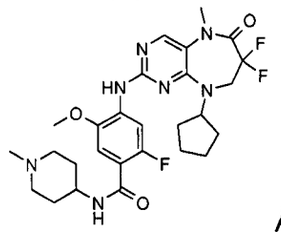
[0645] Una mezcla de ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico (5,125 kg, 6,51 mol), diclorometano (12 kg) y NMP (0,058 L, 0,09 eq.) se ajustó a 18 °C. Se añadió cloruro de tionilo (1,868 kg, 2,4 eq.) durante aproximadamente 10 minutos y la reacción se agitó a aproximadamente 18 – 19 °C durante 17,5 horas. La temperatura se ajustó a 25 °C y la reacción se agitó durante 7 horas, se ajustó a 18 – 20 °C y se agitó durante la noche, luego durante 2 días. El diclorometano se eliminó por destilación a presión reducida, se añadió tolueno (6,2 kg) y la destilación continuó. Aproximadamente 6 L de diclorometano se eliminaron. Se añadió

tolueno (6,18 L), la temperatura se ajustó a aproximadamente 20 – 25 °C y una suspensión se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con tolueno (2 X 2,12 kg), se secó durante 3,5 horas en una corriente de nitrógeno y luego en un horno de vacío a 40 °C durante 2 días para dar ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico.

[0646] Se combinó ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico (3,108 kg, 6,17 mol) y acetonitrilo (14,56 kg) y se ajustó la temperatura a aproximadamente 0 °C. Se añadió N–metil–4–aminopiperidina (0,775 k, 1,1 eq.). Se añadió diisopropiletilamina (1,595 kg) durante aproximadamente 29 minutos a una temperatura de aproximadamente 6 a 12 °C, la temperatura se ajustó a aproximadamente 20 – 25 °C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con acetonitrilo (4,47 kg) y se secó bajo una corriente de nitrógeno durante 1 hora, luego en un horno de vacío a 40 °C durante 2 días para dar el compuesto del título.

[0647] El compuesto del título (3,35 kg), alcohol etílico (10,65 kg) y solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N se combinaron a aproximadamente 20 °C y se filtró. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 N y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 – 25 °C durante la noche. Se añadieron cristales (0,5 g) similares a los obtenidos en el Compuesto 166 y se continuó agitando durante 24 horas. Se agregó agua (5,39 kg) y la suspensión se agitó durante 4 horas, se filtró, se enjuagó con agua (1,7 kg) y alcohol etílico (1,7 kg), se secó con una corriente de nitrógeno y luego en un horno de vacío a 40 °C durante 3,8 días para dar el compuesto del título. Pico de DSC a 242,12 °C.

Compuesto 168: 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



Ácido 2–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzoico: A una solución de 2,5–difluoro–4–nitrobenzoico (55 g, 291 mmol) en metanol (300 mL) a 80 °C se añadió una solución metanólica de hidróxido de potasio (48,9 g, 873 mmol en 175 mL de MeOH, precalentado a 30 °C para disolver) gota a gota en un período de 2 h usando un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó de forma continua durante 1 h, después de la adición, se completó. Luego se concentró, se acidificó con HCl hasta pH = 1–2. La mezcla de reacción se agitó luego vigorosamente durante la noche. Se filtró polvo fino, se lavó con más agua y se secó para dar el producto en forma de un polvo amarillo claro (55,4 g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 7,66 (d, J = 4 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_8H_6FNO_5$, 216; experimental 216.

2–Fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)–4–nitrobenzamida: A una mezcla de ácido 2–fluoro–5–metoxi–4–nitrobenzoico (53,3 g, 250 mmol), 1–metilpiperidin–4–amina (31,4 g, 275 mmol), DIEA (134 mL, 750 mmol) en 1 L de DCM a 0 °C se añadió HATU (114 g, 300 mmol) en cuatro lotes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras lo cual se concentró y se diluyó hasta 1 L de una mezcla de MeOH en agua (5%). La suspensión se agitó vigorosamente durante 2 h hasta ver una suspensión de polvo fino. El sólido se filtró, se lavó con más agua y se secó para dar 55 g de

un producto de color amarillo claro. El filtrado se extrajo con EtOAc, se concentró y se resuspendió en agua (5% de MeOH) y se repitió el mismo procedimiento que antes, tras lo cual se obtuvo otro lote de sólido (total 67 g, 86%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,53 (m, 2 H) 1,81 (m, 2 H) 2,04 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,77 (d, J = 8 Hz, 2 H) 3,73 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 7,42 (d, J = 5,6 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{14}H_{18}FN_3O_4$, 312; experimental 312.

4–Amino–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida: A una solución de 2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)–4–nitrobenzamida (55 g, 177 mmol) en EtOH (450 mL) se añadió Pd/C al 10% (11 g), seguido de 4,4 mL de HCl concentrado. La mezcla de reacción se hidrogenó usando un balón de hidrógeno durante 22 h. La solución se filtró a través de celite y se concentró hasta un volumen mínimo, tras lo cual el sólido se filtró, se lavó con éter. El filtrado se volvió a concentrar y se trituró con EtOH y se repitió varias veces para obtener más productos. El sólido se combinó y luego se secó para dar 50 g de producto total en forma de un polvo amarillo claro (> 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 1,64 – 2,02 (m, 4 H) 2,61 (s, 3 H) 2,90 (t, J = 11,0 Hz, 2 H) 3,24 (m, 2 H) 3,72 – 3,81 (m, 3 H) 3,84 – 4,03 (m, 1 H) 5,60 (s, 2 H) 6,29 – 6,50 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 7,3, 4,8 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{14}H_{20}FN_3O_2$, 282; experimental 282.

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida: Una mezcla de 2–cloro–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona (25 g, 79,1 mmol), 4–amino–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida (23,3 g, 83 mmol), isopropanol (197 ml) y ácido clorhídrico concentrado (8 mL)

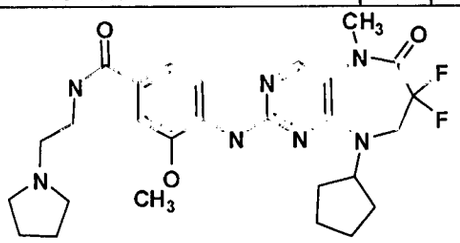
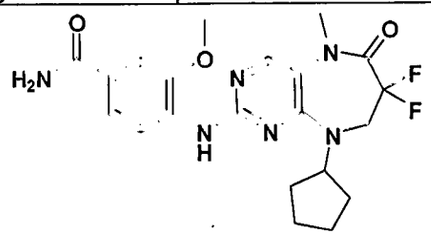
se agitó en un baño de aceite de 100 °C (temp. interior del envase = 83 °C) durante 3 días (lotes de precipitado aparecieron después del primer día de agitación). La mezcla de reacción se enfrió y el sólido blanco se filtró y se lavó con más iPrOH, finalmente se secó para dar 40 g de sólido tostado en forma de sal de HCl.

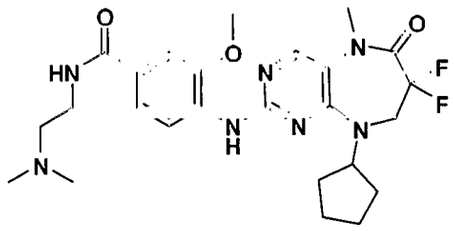
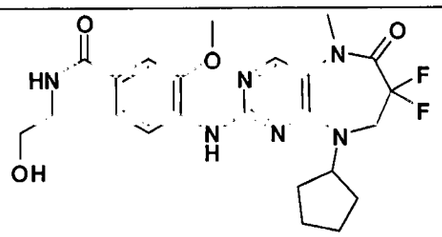
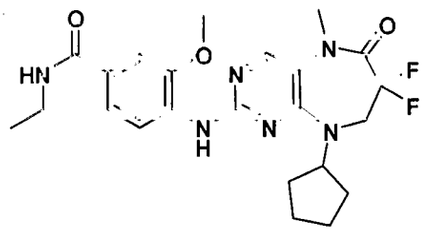
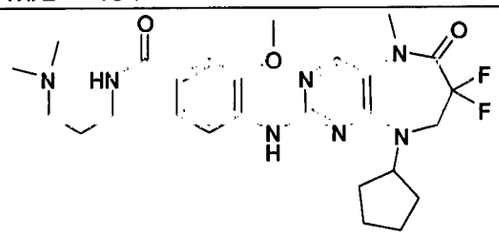
La sal de HCl antes obtenida (40 g) se disolvió en 1 L de MeOH con una barra de agitación efectiva. Se enfrió hasta 0 °C, se añadió sólido de bicarbonato de sodio (28,1 g, 0,33 mol) lentamente. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras lo cual se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta 500 mL en volumen y 500 mL de agua se cargaron en el recipiente. La mezcla luego se mantuvo en rotavap a 20 °C. Aparecieron lotes de precipitado rosa. Hasta quedar aproximadamente 100 mL de MeOH, se añadieron 500 mL más de agua al recipiente. Todo se filtró, el sólido se lavó con más agua (500 mL) y se secó para dar 35 g de producto en forma de un sólido rosa claro (>99 % puro por LC).

[0648] A un recipiente de base redonda de 500 mL, se añadieron 60 g de la base libre y EtOH (200 ml). Se calentó a 85 °C durante 0,5 h. Luego se enfrió, el sólido se filtró y se lavó con más EtOH (200 mL). Cuando se secó, se obtuvieron aproximadamente 48 g de un sólido blanquecino (filtrado contenía color y algunas impurezas). El sólido luego se disolvió por completo en 4 L de MeOH, se filtró en el papel. El filtrado se concentró en un sólido. Luego se disolvió en 200 mL de EtOH. La suspensión luego se calentó a 60 °C con agitación efectiva durante 24 h. La suspensión luego se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente, se filtró. El sólido se lavó con más EtOH (200 mL), se secó en un horno de vacío (60 °C) durante 3 días. Finalmente, se obtuvieron 44 g de producto en forma de sólido blanco (73% de recuperación). El filtrado

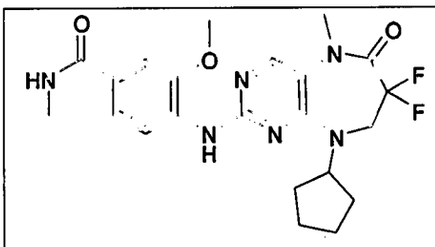
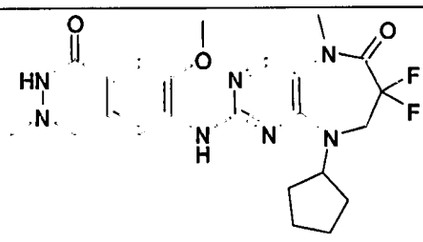
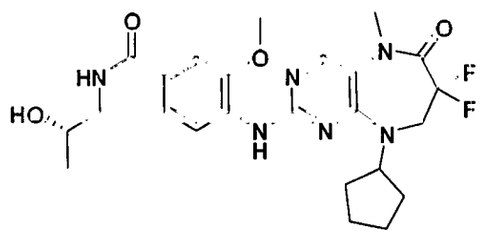
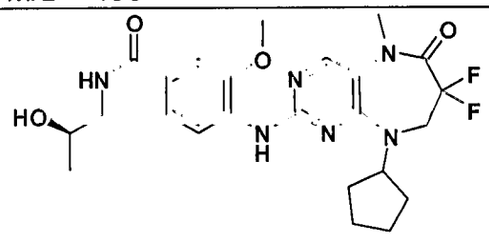
combinado (contenía mayormente producto) se concentró y se dejó de lado para ulterior purificación por HPLC preparativa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ ppm 1,47 – 1,82 (m, 10 H) 1,90 – 2,04 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H) 2,74 (d, *J* = 11,6 Hz, 2 H) 3,63 – 3,77 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,09 (t, *J* = 13,9 Hz, 2 H) 4,82 (m, 1 H) 7,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 7,7, 3,4 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H). Melting point 194,5–195,5 °C. [M+H] calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_7O_3$, 562; experimental 562.

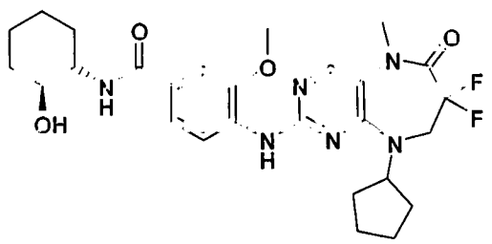
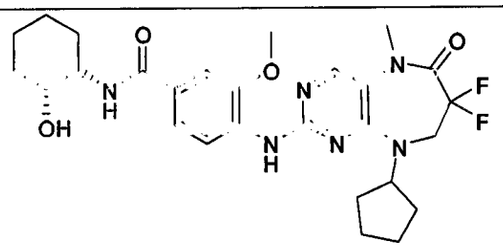
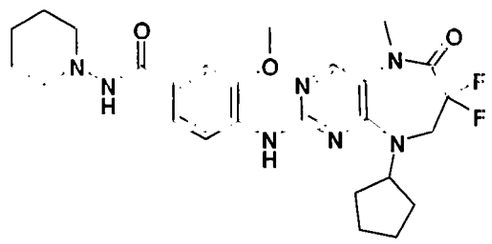
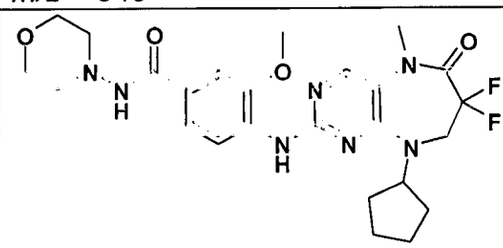
[0649] Además de lo anterior, se usaron los esquemas de reacción y sus variaciones anteriores para preparar los siguientes compuestos:

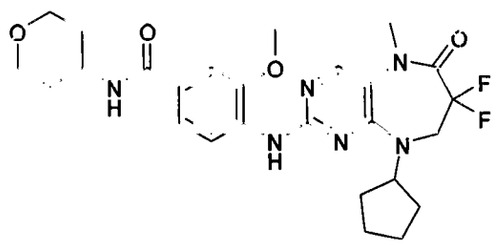
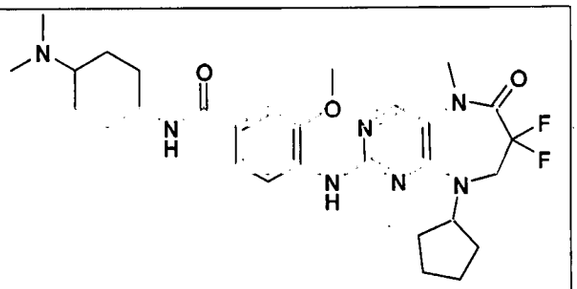
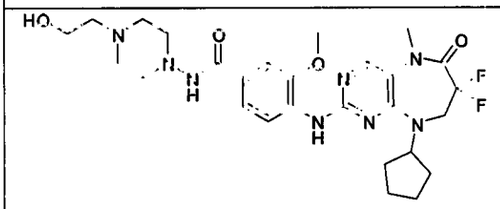
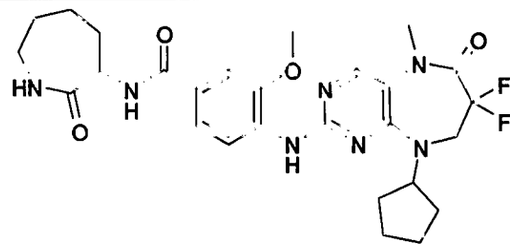
	
4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–(pirrolidin–1–il)etil)benzamida	4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida
m/z = 544	*m/z* = 447

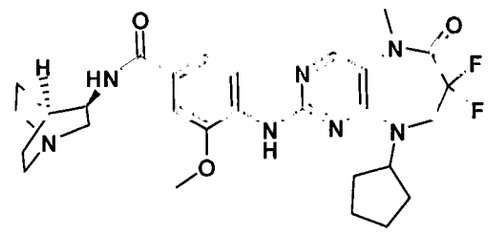
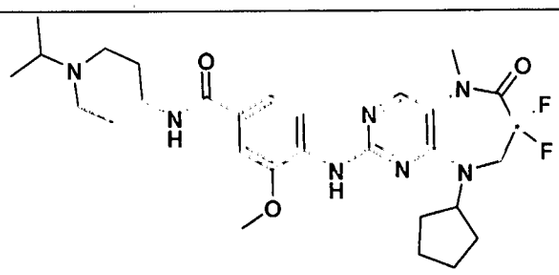
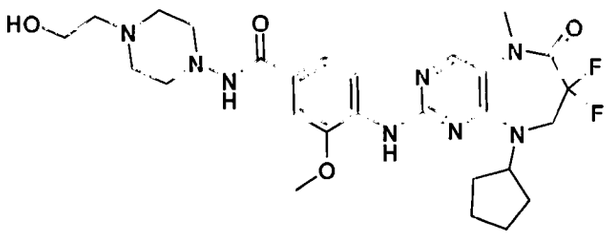
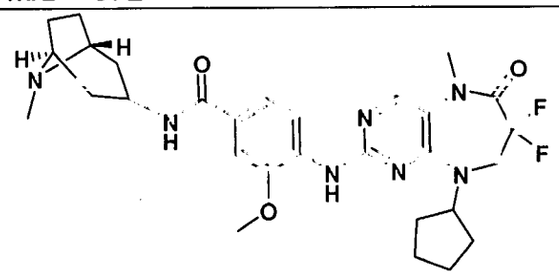
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–(dimetilamino)etil)–3–metoxibenzamida *m/z* = 517	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxietil)–3–metoxibenzamida *m/z* = 491
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–etil–3–metoxibenzamida *m/z* = 475	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida *m/z* = 532

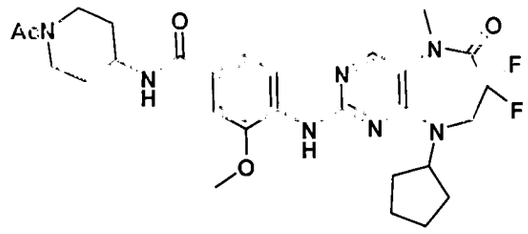
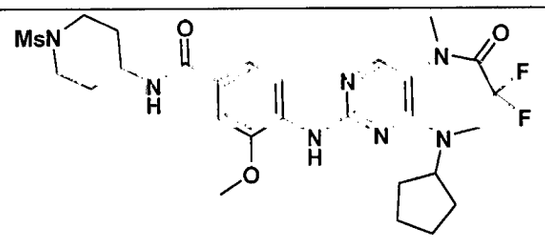
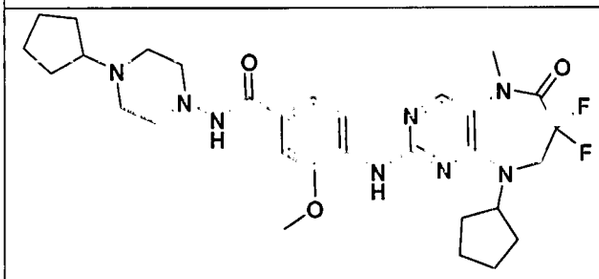
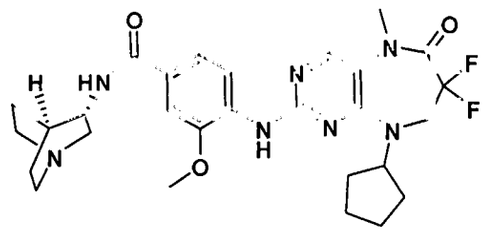
532

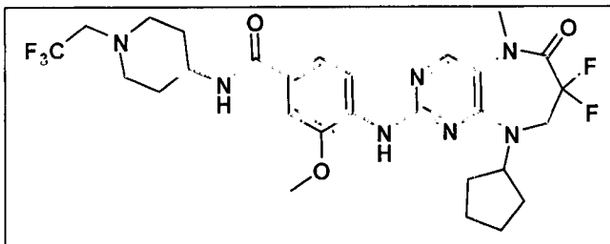
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–metilbenzamida *m/z* = 461	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N',N'–dimetilbenzohidrazida *m/z* = 490
 (S)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida *m/z* = 505	 (R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida *m/z* = 505

 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1S,2S)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida *m/z* = 545	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1S,2RS)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida *m/z* = 545
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–1–il)benzamida *m/z* = 530	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–morfolinobenzamida *m/z* = 531

 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(tetrahidro–2H–piran–4–il)benzamida *m/z* = 532	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(dimetilamino)ciclohexil)–3–metoxibenzamida *m/z* = 572
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida *m/z* = 575	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–oxoazepan–3–il)benzamida *m/z* = 558

 (R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida *m/z* = 556	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida *m/z* = 572
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida *m/z* = 574	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((1R,5S)–8–metil–8–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il)benzamida *m/z* = 570

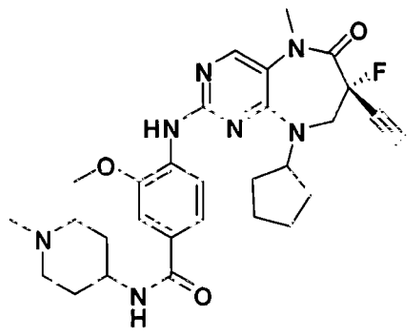
 N–(1–acetilpiperidin–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida *m/z* = 572	 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)piperidin–4–il)benzamida *m/z* = 608
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–ciclopentilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida *m/z* = 599	 (S)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida *m/z* = 556



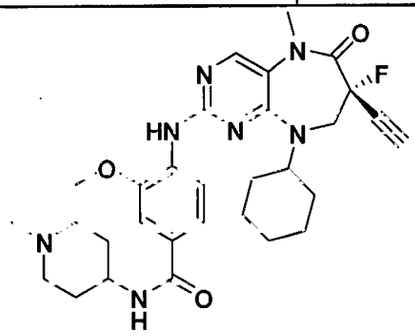
4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida

m/z = 612

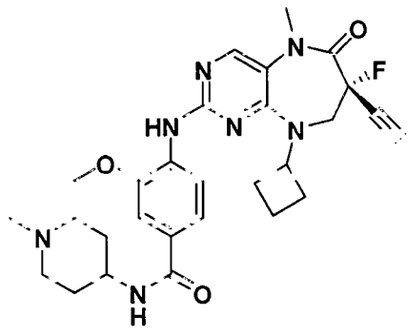
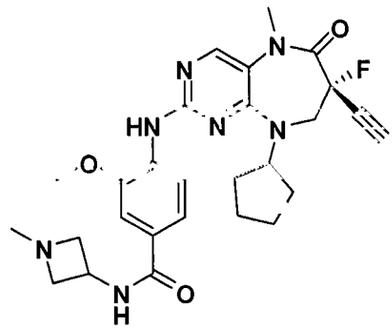
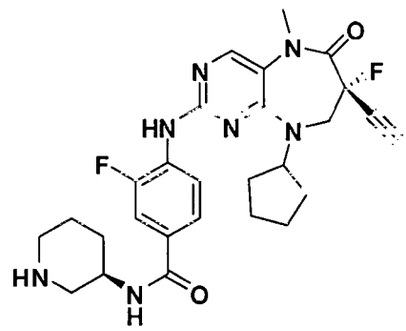
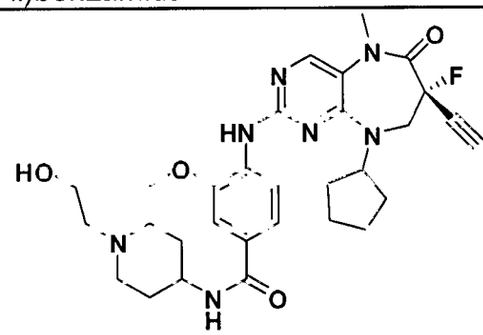
[0650] Además, los siguientes compuestos se pueden preparar usando variaciones del procedimiento descrito en conexión con el Esquema 15.

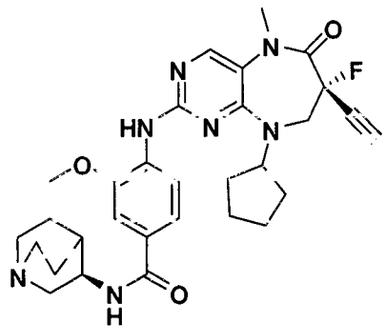
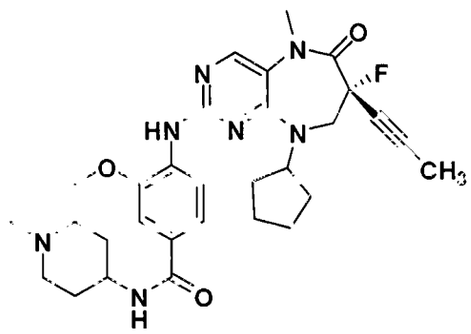
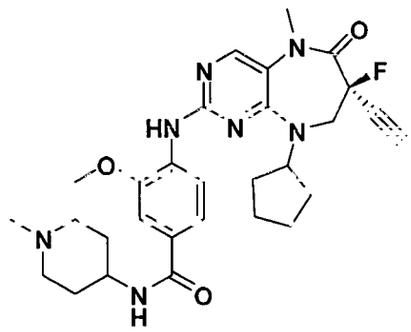
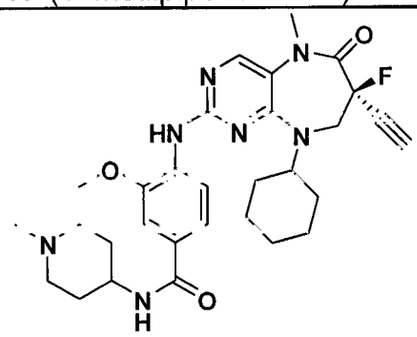


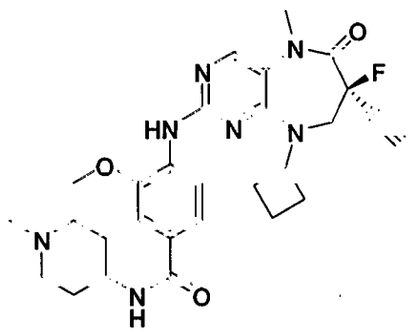
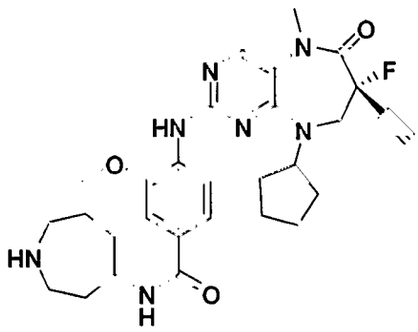
(R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida



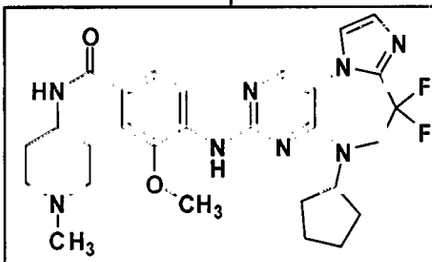
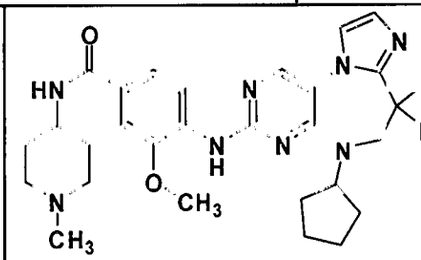
(R)–4–(9–ciclohexil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida

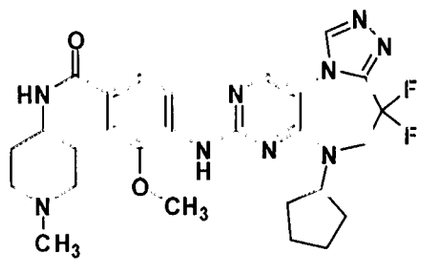
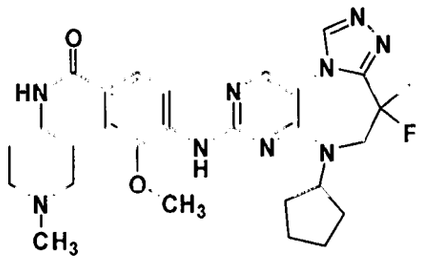
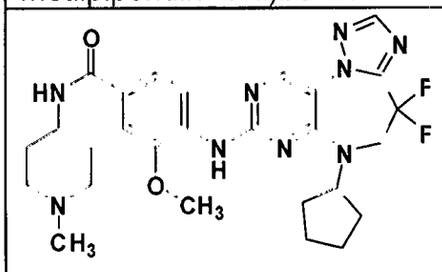
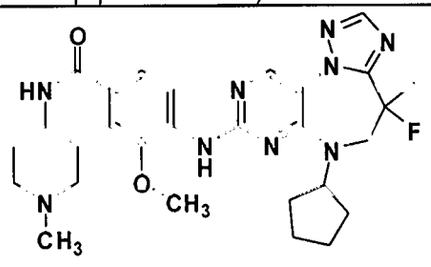
 (R)–4–(9–ciclobutil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	 (R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida
 4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida	 (R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida

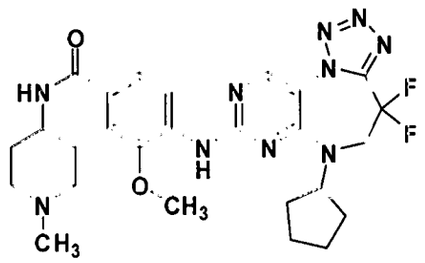
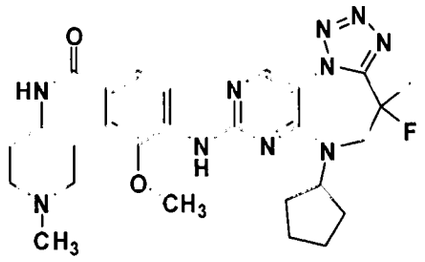
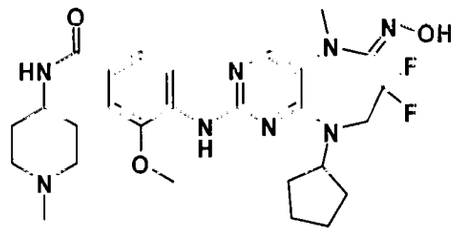
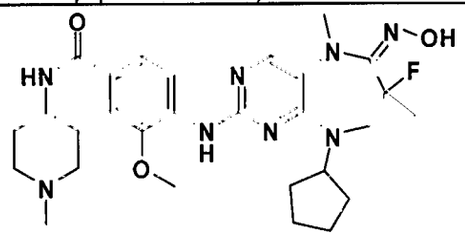
 4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–quinuclidin–3–il)benzamida	 (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–(prop–1–inil)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida
 (S)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	 (S)–4–(9–ciclohexil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida

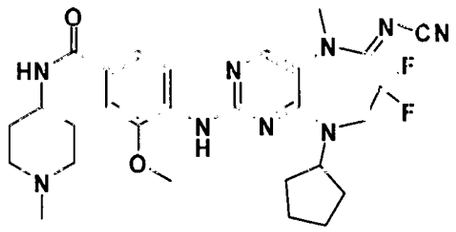
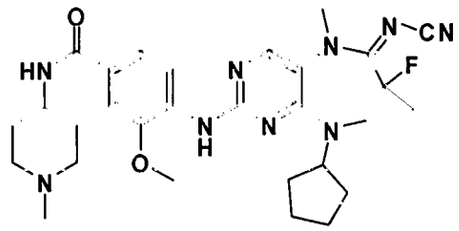
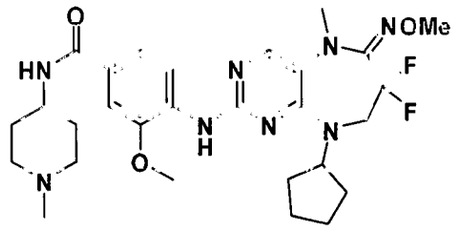
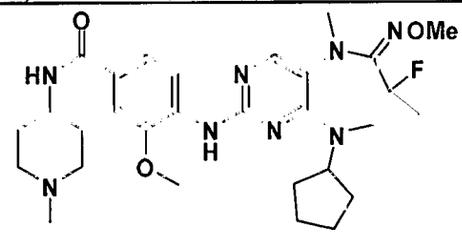
	
(S)–4–(9–ciclobutil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	N–(azepan–4–il)–4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida

[0651] Además, se pueden preparar los siguientes compuestos usando variaciones del procedimiento descrito en conexión con el Esquema 16.

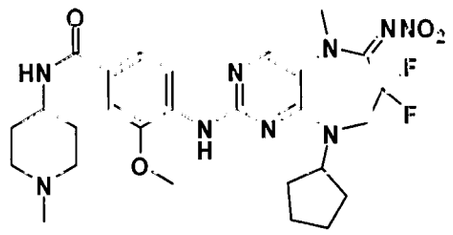
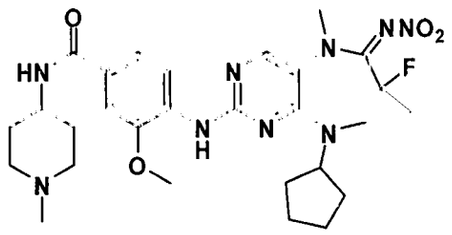
	
4–(5–ciclopentil–7,7–difluoro–6,7–dihidro–5H–imidazo[1,2–d]pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–3–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	4–(5–ciclopentil–7–fluoro–7–metil–6,7–dihidro–5H–imidazo[1,2–d]pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–3–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida

	
4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[4,3–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[4,3–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida
	
4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida

 4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b]tetrazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	 4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b]tetrazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–6–(hidroxiimino)–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–6–(hidroxiimino)–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida

 4–(6–(cianoimino)–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	 4–(6–(cianoimino)–9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida
 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–6–(metoxiimino)–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–6–(metoxiimino)–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida

544

	
4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–(nitroimino)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida	4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–(nitroimino)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida

Pruebas biológicas

Actividad de PLK

[0652] La actividad de los compuestos como inhibidores de PLK se puede analizar en *vitro*, en vivo o en una línea celular. Se provee a continuación un ensayo en *vitro* de actividad enzimática para la actividad contra PLK1.

[0653] Se obtuvo PLK1 purificado como sigue. Se aisló cADN codificador de PLK1 humano (SEQ ID N.º 1, número de acceso: NM_005030) por reacción de cadena de polimerasas (PCR) con cebadores (SEQ ID N.º 2 y 3) y se clonó en pcADN4/His–Max–TOPO (Invitrogen, USA) de acuerdo con el manual del fabricante. Se realizó PCR usando el vector como plantilla. En la PCR, se usaron cebadores que contienen las secuencias codificadoras de un rótulo FLAG (DYKDDDDK) en la región amino–terminal (SEQ ID No. 4) y la secuencia del vector (SEQ ID No. 5). Después de digestión con XbaI y XhoI del producto de PCR, el fragmento se subclonó en pFASTBAC1 (Invitrogen, EE. UU.). Se prepararon baculovirus recombinantes de acuerdo con el procedimiento del

sistema de expresión del baculovirus Bac–to–Bac (Invitrogen, EE. UU.). Se adquirieron células Sf21 de Invitrogen y se cultivaron en medio Sf–900 II SFM que contiene 10% de suero fetal bovino, 50 □g/mL de gentamicina y 0,1% de plurónico F–68 (Invitrogen, EE. UU.) a 28 °C. Para la preparación de la enzima PLK1, se infectaron las células Sf21 con baculovirus recombinantes y se cultivaron a 28 °C durante 72 h. Las células se lisaron y se purificó la proteína PLK–1 con rótulo FLAG (SEQ ID No. 6) por cromatografía de afinidad usando gel de afinidad anti–FLAG M2 (Sigma, EE. UU.).

[0654] Cabe destacar que también son adecuados una variedad de otros sistemas de expresión y huéspedes para la expresión de PLK1, tal como apreciará fácilmente un experto en la técnica.

[0655] La inhibición de PLK1 por los compuestos se determinó con el siguientes ensayo, que mide la fosforilación de alfa caseína por PLK1 recombinante. Las reacciones de quinasa se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 40 min en el buffer de reacción de quinasa (25 mmol/L HEPES, pH 7,5, 10 mmol/L acetato de magnesio, 1 mmol/L ditiotreitol) que contiene 50 ng de enzima PLK1, 0,1 □Ci [□–^{32}P]ATP, 500 nmol/L de ATP y 3 □g de alfa caseína (MP Biomedicals Inc., EE. UU.) en un volumen final de 50 □L. La incubación se terminó por agregado de 10% de ácido tricloroacético (Wako, Japón). Las proteínas fosforiladas se filtraron en placas de filtro GF/C (Packard, EE. UU.) con un cosechador de células (Packard, EE. UU.) y se lavaron para liberar [γ–^{32}P]–ATP libre con 250 mmol/L de ácido fosfórico. Luego se secaron las placas al aire durante 60 min a 45 °C, seguido de la adición de 20 µL de MicroScint–O (Packard, EE. UU.). Se contó la radiactividad mediante un contador de centelleo Top–count (Packard, EE. UU.). Se calcularon los valores de IC_{50} para los compuestos de prueba mediante Prism 3,02 (GraphPad Software, EE. UU.).

S46

[0656] El ensayo de cultivo celular y proliferación se puede realizar como sigue: la línea celular HT29 de adenocarcinoma colorrectal humano (ATCC, EE. UU.) se mantuvo en medio Dulbecco's Modified Eagle (Invitrogen, EE. UU.) suplementado con 10% de suero fetal bovino (JRH, EE. UU.). El ensayo de proliferación celular se llevó a cabo con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titer–Glo (Promega, EE. UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante después de 72 h de tratamiento de las células en presencia de los compuestos. Se demostró la viabilidad de la célula como porcentaje de células tratadas con DMSO. Los valores de IC_{50} para los compuestos se calculó por Prism 4 (GraphPad Software, EE. UU.).

[0657] Para el análisis de la distribución del ciclo celular y la fosforilación de la histona H3, se cosecharon las células y se fijaron con etanol 70% helado después de 48 h de tratamiento de las células en presencia de los compuestos. Las células se lavaron dos veces con PBS que contiene 2% de FCS (JRH), luego se incubarojn con anticuerpo anti–fosfohistoma H3 conjugado con Alexa Flour 647 (Cell signaling, EE. UU.) y RNasa (Invitrogen) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de lavar dos veces con PBS que contiene 2% FCS, las células se tiñeron por contraste con yoduro de propidio. La distribución del ciclo celular y la fosforilación de histona H3 se analizaron usando el sistema FACSCalibur (BD Bioscience, San Jose, CA, EE. UU.).

[0658] La actividad de los compuestos como inhibidores de PLK se puede evaluar en vivo usando ratones BALB/cA Jcl–nu/nu portadores de las células HCT116 o HT29 inoculadas por vía subcutánea en la zona axilar. Se puede determinar el retraso de crecimiento, por ejemplo, por medición con calibre del volumen del tumor.

[0659] Se pueden calcular los valores de pIC_{50} mediante ajuste a curva no lineal de concentraciones de compuesto e intensidades de fluorescencia respecto de la ecuación estándar para pIC_{50}. Los valores de pIC_{50} para el ensayo de células proliferativas de compuestos seleccionados de la presente invención se proveen en la Tabla 1.

TABLA 1

Compuesto	pIC_{50} (PLK1)
2	< 8,7
3	≥ 8,7
4	≥ 8,7
5	≥ 8,7
7	< 8,7
8	≥ 8,7
9	≥ 8,7
10	≥ 8,7
11	≥ 8,7
12	< 8,7
14	≥ 8,7
15	≥ 8,7
17	< 8,7
18	< 8,7
19	< 8,7
20	< 8,7

Compuesto	pIC_{50} (PLK1)
21	< 8,7
22	≥ 8,7
23	≥ 8,7
24	< 8,7
25	< 8,7
26	< 8,7
27	≥ 8,7
28	< 8,7
29	< 8,7
30	< 8,7
31	≥ 8,7
33	≥ 8,7
34	≥ 8,7
35	≥ 8,7
36	≥ 8,7
37	< 8,7
38	≥ 8,7
39	< 8,7
40	≥ 8,7
41	≥ 8,7
42	≥ 8,7
43	≥ 8,7
44	≥ 8,7
45	≥ 8,7

Compuesto	pIC_{50} (PLK1)
46	< 8,7
47	≥ 8,7
48	≥ 8,7
49	≥ 8,7
50	≥ 8,7
51	≥ 8,7
52	< 8,7
54	< 8,7
56	< 8,7
57	< 8,7
58	≥ 8,7
60	≥ 8,7
61	≥ 8,7
62	≥ 8,7
63	≥ 8,7
64	≥ 8,7
65	≥ 8,7
66	≥ 8,7
67	≥ 8,7
69	≥ 8,7
70	≥ 8,7
71	≥ 8,7
72	≥ 8,7
73	≥ 8,7

Compuesto	pIC_{50} (PLK1)
74	≥ 8,7
75	≥ 8,7
76	≥ 8,7
77	≥ 8,7
78	≥ 8,7
79	≥ 8,7
80	≥ 8,7
81	≥ 8,7
83	≥ 8,7
84	≥ 8,7
85	< 8,7
87	≥ 8,7
88	≥ 8,7
89	≥ 8,7
90	≥ 8,7
92	< 8,7
95	≥ 8,7
96	< 8,7
97	< 8,7
99	≥ 8,7
100	≥ 8,7
101	< 8,7
102	≥ 8,7
103	< 8,7

551

Compuesto	pIC_{50} (PLK1)
104	< 8,7
105	≥ 8,7
106	< 8,7
107	< 8,7
109	≥ 8,7
110	< 8,7
111	≥ 8,7
113	≥ 8,7
114	< 8,7
115	< 8,7
116	≥ 8,7
117	≥ 8,7
118	< 8,7
119	< 8,7
120	< 8,7
122	< 8,7
123	< 8,7
124	< 8,7
125	≥ 8,7
126	< 8,7
127	≥ 8,7
128	≥ 8,7
129	≥ 8,7
130	≥ 8,7

Compuesto	pIC_{50} (PLK1)
131	≥ 8,7
132	≥ 8,7
133	≥ 8,7
134	< 8,7
135	< 8,7
136	< 8,7
137	< 8,7
138	< 8,7
139	< 8,7

Resistencia a fármacos

[0660] Se demostró que la sobreexpresión de glicoproteína P (PgP, MDR1) se correlaciona con resistencia a agentes anticáncer tales como taxanos y antraciclinas. En consecuencia, el desarrollo de compuestos que no son susceptibles a PgP puede ser capaz de superar la resistencia a fármacos en cáncer (Nat Rev Drug Discov., 2006 Mar; 5(3): 219–34).

[0661] A fin de evaluar si los compuestos son susceptibles a PgP, se realizaron estudios inhibidores de crecimiento en *vitro* usando MES–SA y su derivado MES–SA/Dx5, de las que se sabe que son líneas celulares resistentes a antraciclina que sobre expresan PgP (Anticancer Res., 2005 Jan–Feb; 25(1A): 383–9). Las células se sembraron a 1000 células/cavidad en medio de McCoy's 5A (Invitrogen) con 10% de FCS en placas de 96 cavidades (Falcon). Después de 24 horas, se añadieron los compuestos al medio de cultivo celular en las concentraciones finales de 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 nM. Se

cuantificó la viabilidad celular usando kits CellTiter–Glo (Promega) después de tres días de incubación. La IC_{50} de cada compuesto se calculó usando software GraphPad (Prism). Los valores de IC_{50} para ejemplos seleccionados se muestran en la Tabla 2. Los datos se informan como la relación entre el valor de IC_{50} para el ensayo de MES–SA/Dx5 y el valor de IC_{50} para el ensayo MES–SA.

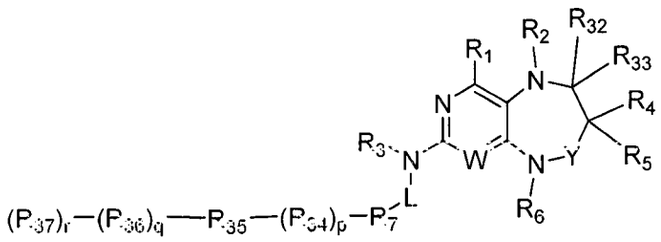
TABLA 2

Compuesto N.º	**IC_{50} (MES–SA/Dx5; nM) / IC_{50} (MES–SA; nM)**
3	31,9
10	> 15,1
116	1,9
117	12,5
113	2,5
131	2,5

[0662] Será aparente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversas modificaciones y variaciones en los compuestos, composiciones, kits, y métodos de la presente invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. En consecuencia se entiende que la presente invención cubre las modificaciones y variaciones de la presente invención siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque

W está seleccionado del grupo que consiste en CR_8 y N;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre R_7 y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

555

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilsulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{3-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{32} y R_{33} se toman juntos para formar X o R_{32} y R_{33} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino,

alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S

o dos R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10} R_{32} y R_{33} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

p está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{34} está seleccionado del grupo que consiste en $–CONJ_{34}–$, $–NJ_{34}$ CO –, $–NJ_{34}–$, $–SO_2NJ_{34}–$, $–NJ_{34}$ $SO_2–$,

J_{34} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

R_{35} está seleccionado del grupo que consiste en amino, arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-6}), bicicloalquilo (C7–12), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

q está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), azaalquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

r está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{37} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y azaalquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

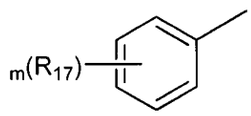
R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque p es 0 y R_{32} y R_{33} se toman juntos para formar X.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque n es 1 y R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque W es N.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_7 es



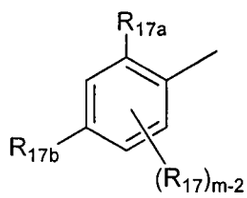
en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo,

aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{8-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_7 es



en donde

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R_{17a} y R_{17b} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}),

heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque

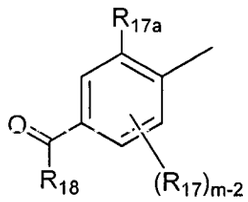
R_4 y R_5 son flúor;

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alcoxi;

R_{17b} está seleccionado del grupo que consiste en amido; y

R_{17} es halo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_7 es



m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}),

carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{18} está seleccionado del grupo que consiste en hidroxi, alcoxi y amino.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque

R_4 y R_5 son flúor;

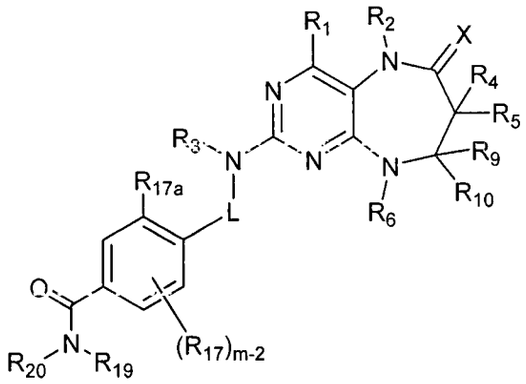
565

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alcoxi;

R_{17b} está seleccionado del grupo que consiste en amido; y

R_{17} es halo.

10. Un compuesto de la fórmula



sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque

L está ausente o es un ligador que provee 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 separaciones de átomos entre R_7 y el nitrógeno al que L está unido, en donde los átomos del ligador que proveen la separación están seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobiciclоalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonil sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 o R_{14} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-}

$_{12}$), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

X está seleccionado del grupo que consiste en NR_{14}, O y S

o dos R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10} R_{32} y R_{33} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

m está seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo

(C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o dos R_{17} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{17a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureído, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{19} y R_{20} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo

(C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_{19} y R_{20} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido o R_{19} es un sustituyente convertible *en vivo* en hidroxi.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque X es O.

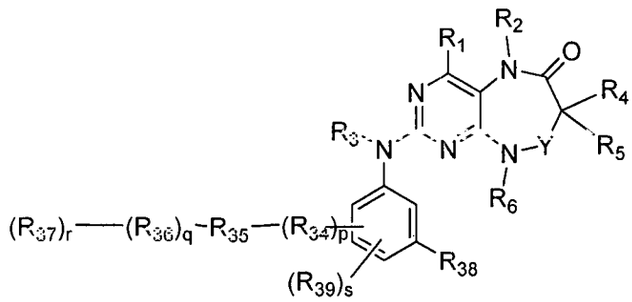
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R_4 es flúor.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque R_5 es flúor.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, caracterizado porque el punto de unión de R_7 con L es la posición 1 y uno de R_{17} es 3–flúor.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque L está ausente.

16. Un compuesto de la fórmula



y sus sales farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n está seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

R_1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,

amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonil sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_2 y R_1 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *en vivo* en hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo

(C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y R_{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aril (C_{4-12})–oxi, heteroaril (C_{1-10})–oxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–

alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido o R_9 y R_{10} se toman juntos con el carbono al que están unidos para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})–alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})–alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})–alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})–alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}),

bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

o dos R_2, R_5, R_6, R_9 y R_{10} cualesquiera se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

p está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{34} está seleccionado del grupo que consiste en $-CONJ_{34}-$, $-NJ_{34}CO-$, $-NJ_{34}-$, $-SO_2NJ_{34}-$, $-NJ_{34}SO_2-$,

J_{34} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

R_{35} está seleccionado del grupo que consiste en amino, arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-6}), bicicloalquilo (C7–12), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

q está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), azaalquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), heterocicloalquilo (C_{3-8}), cada uno sustituido o no sustituido;

r está seleccionado del grupo que consiste en 0 y 1;

R_{37} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y azaalquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} está seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido;

R_{38} es flúor o cloro;

s está seleccionado del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y

R_{39} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en amino, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi y nitro.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque p es 1 y q es 1.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17, caracterizado porque R_{34} es $-CONJ_{34}-$.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque J_{34} es hidrógeno.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 y 19, caracterizado porque n es 1.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizado porque cada R_9 y R_{10} es hidrógeno.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, caracterizado porque R_5 es halo.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, caracterizado porque R_4 es flúor.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, caracterizado porque R_5 es flúor.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, caracterizado porque

R_{35} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido;

R_{36} es heterocicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido; y

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

577

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, caracterizado porque

R_1 es hidrógeno;

R_2 es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_6 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_{1-10}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, caracterizado porque uno de R_{39} está seleccionado del grupo que consiste en alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, caracterizado porque s es 1 y R_{39} es metoxi.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 28, caracterizado porque R_{38} es flúor.

30. Un compuesto caracterizado porque está seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–ciclopropil–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

578

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(*R*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

(*S*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2–(pirrolidin–1–il)acetil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–1–il)benzamida;

N–(Azepan–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazepan–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2–(metilamino)–2–oxoetil)piperidin–4–il)benzamida;

9–ciclopentil–2–(4–(2–(dimetilamino)etoxi)fenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

6–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2H–benzo[b][1,4]oxazin–3(4H)–ona;

9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–2–(2–oxoindolin–6–ilamino)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

2–(1H–Indol–5–ilamino)–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–2–(3–(1,2,3,6–tetrahidropiridin–4–il)–1H–indol–5–ilamino)–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

3–Cloro–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)–3–(trifluorometoxi)–benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metil–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–etil–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–etoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–metilpiperidin–4–il)–3–(trifluorometil)benzamida;

ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico;

ácido 4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(*S*)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

(*R*)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpirrolidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1r,4r)–4–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

dihidrógeno–fosfato de (1R,4R)–4–(4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)ciclohexilo;

N–(azepan–4–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((*cis*)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((*trans*)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(dimetilamino)ciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(8–metil–8–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–ciclopentilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–(dimetilamino)etil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida;

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–(pirrolidin–1–il)etil)benzamida;

9–ciclohexil–7,7–difluoro–2–(2–metoxi–4–(4–metilpiperazin–1–carbonil)–fenilamino)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–metilbenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N',N'–dimetilbenzohidrazida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–morfolinobenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(tetrahidro–2H–piran–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)piperidin–4–il)benzamida;

N–(1–acetilazetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–3–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–ciclopropil–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–etilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–isopropilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamidametoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–(dimetilamino)acetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

ácido 4–(7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico;

4–(7,7–difluoro–5–metil–9–((3R)–3–metilciclopentil)–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–(trifluorometil)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7–etil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

ácido 4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzoico;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida;

590

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–((R)–9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

dihidrógeno–fosfato de (R)–2–(4–(4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–

b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamido)piperidin–1–il)etilo;

ácido (R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzoico;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

N–(1–(2–amino–2–oxoetil)piperidin–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)–2–oxoetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

9–ciclopentil–7,7–difluoro–2–(5–fluoro–2–metoxifenilamino)–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–5–metoxibenzoico;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

ácido 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–3–metoxibenzoico;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida;

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–3–metoxibenzamida;

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–etilazetidin–3–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–N–(1–isopropilazetidin–3–il)–5–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–ciclopentilazetidin–3–il)–2–fluoro–5–metoxibenzamida;

9–ciclopentil–2–(4–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–carbonil)–2–metoxifenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

9–ciclopentil–2–(4–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–carbonil)–5–fluoro–2–metoxifenilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

9–ciclopentil–2–(2,2–difluorobenzo[d][1,3]dioxol–4–ilamino)–7,7–difluoro–5–metil–8,9–dihidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–6(7H)–ona;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–(pirrolidin–1–il)etil)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–(dimetilamino)etil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxietil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–etil–3–metoxibenzamida

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(3–(dimetilamino)propil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–metilbenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N',N'–dimetilbenzohidrazida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(2–hidroxipropil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1S,2S)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1S,2RS)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–morfolinobenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(tetrahidro–2H–piran–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(dimetilamino)ciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–oxoazepan–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–isopropilpiperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((1R,5S)–8–metil–8–azabiciclo[3,2,1]octan–3–il)benzamida;

N–(1–acetilpiperidin–4–il)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–ciclopentilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(quinuclidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

31. Un compuesto caracterizado porque está seleccionado del grupo que consiste en:

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(2–(pirrolidin–1–il)etil)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(metilsulfonil)piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–((1S,2RS)–2–hidroxiciclohexil)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

(*R*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

(*S*)–4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–(dimetilamino)acetil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida

N–(azetidin–3–il)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–(2,2,2–trifluoroetil)piperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(pirrolidin–3–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(piperazin–1–il)benzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–etilpiperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(ciclopropilmetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamidametoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(4–(2–(dimetilamino)acetil)piperazin–1–il)–3–metoxibenzamida;

4–(9–ciclohexil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–vinil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(4–metilpiperazin–1–il)benzamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

32. Un compuesto caracterizado porque está seleccionado del grupo que consiste en:

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclohexil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclobutil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilazetidin–3–il)benzamida;

4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–fluoro–N–((R)–piperidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–N–(1–(2–hidroxietil)piperidin–4–il)–3–metoxibenzamida;

4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–((R)–quinuclidin–3–il)benzamida;

(R)–4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–7–(prop–1–inil)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclohexil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(S)–4–(9–ciclobutil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

N–(azepan–4–il)–4–((R)–9–ciclopentil–7–etinil–7–fluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxibenzamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

33. Un compuesto caracterizado porque está seleccionado del grupo que consiste en:

4–(5–ciclopentil–7,7–difluoro–6,7–dihidro–5H–imidazo[1,2–d]pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–3–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(5–ciclopentil–7–fluoro–7–metil–6,7–dihidro–5H–imidazo[1,2–d]pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–3–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[4,3–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[4,3–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b][1,2,4]triazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4,4–difluoro–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b]tetrazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–ciclopentil–4–fluoro–4–metil–5,6–dihidro–4H–pirimido[4,5–b]tetrazolo[1,5–d][1,4]diazepin–8–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–6–(hidroxiimino)–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–6–(hidroxiimino)–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–(cianoimino)–9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(6–(cianoimino)–9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–6–(metoxiimino)–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–6–(metoxiimino)–5,7–dimetil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–(nitroimino)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida;

(4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxifenil)metanol;

4–(9–ciclopentil–7–fluoro–5,7–dimetil–6–(nitroimino)–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[5,4–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–

N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

34. El compuesto 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–2–fluoro–5–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35. El compuesto 4–(9–ciclopentil–7,7–difluoro–5–metil–6–oxo–6,7,8,9–tetrahidro–5H–pirimido[4,5–b][1,4]diazepin–2–ilamino)–3–metoxi–N–(1–metilpiperidin–4–il)benzamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

36. Un compuesto caracterizado porque está seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 3–(ciclopentil(2–(2–metoxi–4–(1–metilpiperidin–4–ilcarbamoil)fenilamino)–5–(metilamino)pirimidin–4–il)amino)–2,2–difluoropropanoico; y

ácido 3–(ciclopentil(2–(5–fluoro–2–metoxi–4–(1–metilpiperidin–4–ilcarbamoil)fenilamino)–5–(metilamino)pirimidin–4–il)amino)–2,2–difluoropropanoico.

37. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

38. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 como un medicamento.

39. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, alopecia inducida por agente quimioterápico y mucositis, enfermedad cardiovascular, enfermedad

infecciosa, enfermedades nefrológicas, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad cutánea y enfermedad ósea.

40. Un método de tratamiento de cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, alopecia inducida por agente quimioterápico y mucositis, enfermedad cardiovascular, enfermedad infecciosa, enfermedades nefrológicas, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad cutánea o enfermedad ósea en un paciente que lo necesita, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35.

LISTADO DE SECUENCIAS
SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> POLO-LIKE KINASE INHIBITORS

<130> PLK-5010-WO

<150> 60/975,127
<151> 2007-09-25

<150> 61/037,303
<151> 2007-03-17

<160> 6

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 1809
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1
atgagtgctg cagtgactgc agggaagctg gcacgggcac cggccgaccc tgggaaagcc 60

ggggtccccg gagttgcagc tcccggagct ccggcggcgg ctccaccggc gaaagagatc 120

ccggaggtcc tagtggaccc acgcagccgg cggcgctatg tgcggggccg ctttttgggc 180

aagggcggct ttgccaagtg cttcgagatc tcggacgcgg acaccaagga ggtgttcgcg 240

ggcaagattg tgcctaagtc tctgctgctc aagccgcacc agagggagaa gatgtccatg 300

gaaatatcca ttcaccgcag cctcgcccac cagcacgtcg taggattcca cggcttttc 360

gaggacaacg acttcgtgtt cgtggtgttg gagctctgcc gccggaggtc tctcctggag 420

ctgcacaaga ggaggaaagc cctgactgag cctgaggccc gatactacct acggcaaatt 480

gtgcttggct gccagtacct gcaccgaaac cgagttattc atcgagacct caagctgggc 540

aacctttcc tgaatgaaga tctggaggtg aaaatagggg attttggact ggcaaccaaa 600

gtcgaatatg acggggagag gaagaagacc ctgtgtggga ctcctaatta catagctccc 660

gaggtgctga gcaagaaagg gcacagtttc gaggtggatg tgtggtccat tgggtgtatc 720

atgtatacct tgttagtggg caaaccacct tttgagactt cttgcctaaa agagacctac 780

ctccggatca agaagaatga atacagtatt cccaagcaca tcaaccccgt ggccgcctcc 840

ctcatccaga agatgcttca gacagatccc actgcccgcc caaccattaa cgagctgctt 900

aatgacgagt tctttacttc tggctatatc cctgcccgtc tccccatcac ctgcctgacc 960

attccaccaa ggttttcgat tgctcccagc agcctggacc ccagcaaccg gaagcccctc 1020

acagtcctca ataaaggctt ggagaacccc ctgcctgagc gtccccggga aaaagaagaa 1080

ccagtggttc gagagacagg tgaggtggtc gactgccacc tcagtgacat gctgcagcag 1140

ctgcacagtg tcaatgcctc caagccctcg gagcgtgggc tggtcaggca agaggaggct 1200

gaggatcctg cctgcatccc catcttctgg gtcagcaagt gggtggacta ttcggacaag 1260

tacggccttg ggtatcagct ctgtgataac agcgtggggg tgctcttcaa tgactcaaca 1320

607

cgcctcatcc tctacaatga tggtgacagc ctgcagtaca tagagcgtga cggcactgag 1380

tcctacctca ccgtgagttc ccatcccaac tccttgatga agaagatcac cctccttaaa 1440

tatttccgca attacatgag cgagcacttg ctgaaggcag gtgccaacat cacgccgcgc 1500

gaaggtgatg agctcgcccg gctgccctac ctacggacct ggttccgcac ccgcagcgcc 1560

atcatcctgc acctcagcaa cggcagcgtg cagatcaact tcttccagga tcacaccaag 1620

ctcatcttgt gcccactgat ggcagccgtg acctacatcg acgagaagcg ggacttccgc 1680

acataccgcc tgagtctcct ggaggagtac ggctgctgca aggagctggc cagccggctc 1740

cgctacgccc gcactatggt ggacaagctg ctgagctcac gctcggccag caaccgtctc 1800

aaggcctcc 1809

<210> 2
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> DNA sequence endoding PCR Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(27)
<223> DNA sequence endoding PCR Primer

<400> 2
agtgctgcag tgactgcagg gaagctg 27

<210> 3
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(29)
<223> DNA sequence endoding PCR Primer

<400> 3
ttaggaggcc ttgagacggt tgctggccg 29

<210> 4
<211> 69
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(69)
<223> DAN sequence endoding PCT Primer

608

<400> 4
aaatctagag ccaccatgga ctacaaggac gacgatgaca agagtgctgc agtgactgca 60

gggaagctg 69

<210> 5
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Primer

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(27)
<223> DNA sequence endoding PCT Primer

<400> 5
tggcaactag aaggcacagt cgaggct 27

<210> 6
<211> 611
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Protein Sequence encoding FLAG-tagged PLK1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(9)
<223> FLAG-tag

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(611)
<223> Human PLK1

<400> 6

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ser Ala Ala Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Lys Leu Ala Arg Ala Pro Ala Asp Pro Gly Lys Ala Gly Val Pro Gly
20 25 30

Val Ala Ala Pro Gly Ala Pro Ala Ala Ala Pro Pro Ala Lys Glu Ile
35 40 45

Pro Glu Val Leu Val Asp Pro Arg Ser Arg Arg Arg Tyr Val Arg Gly
50 55 60

Arg Phe Leu Gly Lys Gly Gly Phe Ala Lys Cys Phe Glu Ile Ser Asp
65 70 75 80

Ala Asp Thr Lys Glu Val Phe Ala Gly Lys Ile Val Pro Lys Ser Leu
85 90 95

Leu Leu Lys Pro His Gln Arg Glu Lys Met Ser Met Glu Ile Ser Ile
100 105 110

His Arg Ser Leu Ala His Gln His Val Val Gly Phe His Gly Phe Phe
115 120 125

Glu Asp Asn Asp Phe Val Phe Val Val Leu Glu Leu Cys Arg Arg Arg
130 135 140

Ser Leu Leu Glu Leu His Lys Arg Arg Lys Ala Leu Thr Glu Pro Glu
145 150 155 160

Ala Arg Tyr Tyr Leu Arg Gln Ile Val Leu Gly Cys Gln Tyr Leu His
165 170 175

Arg Asn Arg Val Ile His Arg Asp Leu Lys Leu Gly Asn Leu Phe Leu
180 185 190

Asn Glu Asp Leu Glu Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Lys
195 200 205

Val Glu Tyr Asp Gly Glu Arg Lys Lys Thr Leu Cys Gly Thr Pro Asn
210 215 220

Tyr Ile Ala Pro Glu Val Leu Ser Lys Lys Gly His Ser Phe Glu Val
225 230 235 240

Asp Val Trp Ser Ile Gly Cys Ile Met Tyr Thr Leu Leu Val Gly Lys
245 250 255

Pro Pro Phe Glu Thr Ser Cys Leu Lys Glu Thr Tyr Leu Arg Ile Lys
260 265 270

Lys Asn Glu Tyr Ser Ile Pro Lys His Ile Asn Pro Val Ala Ala Ser
275 280 285

Leu Ile Gln Lys Met Leu Gln Thr Asp Pro Thr Ala Arg Pro Thr Ile
290 295 300

Asn Glu Leu Leu Asn Asp Glu Phe Phe Thr Ser Gly Tyr Ile Pro Ala
305 310 315 320

Arg Leu Pro Ile Thr Cys Leu Thr Ile Pro Pro Arg Phe Ser Ile Ala
325 330 335

Pro Ser Ser Leu Asp Pro Ser Asn Arg Lys Pro Leu Thr Val Leu Asn
340 345 350

Lys Gly Leu Glu Asn Pro Leu Pro Glu Arg Pro Arg Glu Lys Glu Glu
355 360 365

610

Pro Val Val Arg Glu Thr Gly Glu Val Val Asp Cys His Leu Ser Asp
370 375 380

Met Leu Gln Gln Leu His Ser Val Asn Ala Ser Lys Pro Ser Glu Arg
385 390 395 400

Gly Leu Val Arg Gln Glu Glu Ala Glu Asp Pro Ala Cys Ile Pro Ile
405 410 415

Phe Trp Val Ser Lys Trp Val Asp Tyr Ser Asp Lys Tyr Gly Leu Gly
420 425 430

Tyr Gln Leu Cys Asp Asn Ser Val Gly Val Leu Phe Asn Asp Ser Thr
435 440 445

Arg Leu Ile Leu Tyr Asn Asp Gly Asp Ser Leu Gln Tyr Ile Glu Arg
450 455 460

Asp Gly Thr Glu Ser Tyr Leu Thr Val Ser Ser His Pro Asn Ser Leu
465 470 475 480

Met Lys Lys Ile Thr Leu Leu Lys Tyr Phe Arg Asn Tyr Met Ser Glu
485 490 495

His Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asn Ile Thr Pro Arg Glu Gly Asp Glu
500 505 510

Leu Ala Arg Leu Pro Tyr Leu Arg Thr Trp Phe Arg Thr Arg Ser Ala
515 520 525

Ile Ile Leu His Leu Ser Asn Gly Ser Val Gln Ile Asn Phe Phe Gln
530 535 540

Asp His Thr Lys Leu Ile Leu Cys Pro Leu Met Ala Ala Val Thr Tyr
545 550 555 560

Ile Asp Glu Lys Arg Asp Phe Arg Thr Tyr Arg Leu Ser Leu Leu Glu
565 570 575

Glu Tyr Gly Cys Cys Lys Glu Leu Ala Ser Arg Leu Arg Tyr Ala Arg
580 585 590

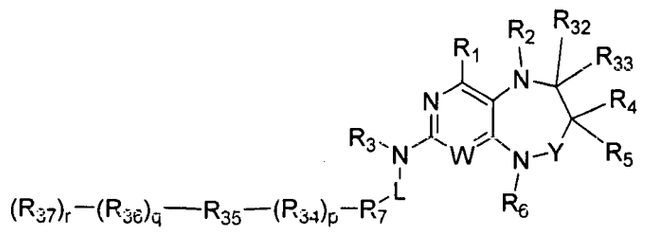
Thr Met Val Asp Lys Leu Leu Ser Ser Arg Ser Ala Ser Asn Arg Leu
595 600 605

Lys Ala Ser
610

REIVINDICACIONES ENMENDADAS EN FASE INTERNACIONAL

EIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



y las sales del mismo farmacéuticamente aceptables,, caracterizado porque

W se selecciona del grupo que consiste de CR_8 y N;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3 y 4;

L está ausente o es un enlazante que proporciona una separación de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos entre R_7 y el nitrógeno al cual se unen, en donde los átomos del enlazante que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 se selecciona del grupo que consista de hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo,

612

tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, oxicarbonil sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido, o R_2 y R_1 o R_{14} se toman conjuntamente para

formar un anillo sustituido o insustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi de (C_{1-10}), ariloxi de (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclooalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclooalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclooarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})biciclooarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),

halo(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo,

615

sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_9 y R_{10} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi de (C_{1-10}), ariloxi de (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, (C_{1-10})azaalquilo, imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}),

hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido, o R_9 y R_{10} se toman conjuntamente con el carbono al cual se unen para formar C=O, C=S, C=NR_{11} o C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, aza(C_{1-10})alquilo, imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo,

617

tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, aza(C_{1-10})alquilo, oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

P_{14} se selecciona del grupo que consiste de alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, aza(C_{1-10})alquilo, imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo

618

(C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_{32} y R_{33} se toman conjuntamente para formar Y, o R_{32} y R_{33} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, aza(C_{1-10})alquilo, oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido; y

Y se selecciona del grupo que consiste de C-P_{40}, NR_{14}, O,

619

y S,

o cualquiera de dos R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10} R_{32} y R_{33} se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido;

p se selecciona del grupo que consiste de 0 y 1;

R_{34} se selecciona del grupo que consiste de $-CONJ_{34}$ -, $-NJ_{34}$ CO -, $-NJ_{34}$ -, $-SO_2NJ_{34}$ -, $-NJ_{34}$ SO_2-,

J_{34} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

R_{35} se selecciona del grupo que consiste de amino, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, cicloalquilo (C_{3-8}), hetero(C_{3-6})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{7-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, cada uno sustituido o insustituido;

q se selecciona del grupo que consiste de 0 y 1;

R_{36} se selecciona del grupo que consiste de alquilo (C_{1-4}), azaalquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), hetero(C_{3-8})cicloalquilo, cada uno sustituido o insustituido;

r se selecciona del grupo que consiste de 0 y 1;

R_{37} es cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} se selecciona del grupo que consiste de alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y azaalquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo

620

(C_{3-8}) opcionalmente sustituido y hetero(C_{3-8})cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

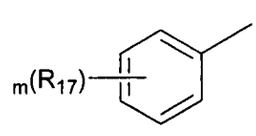
R_{40} se selecciona del grupo que consiste de dihidrógeno, halo, nitro, ciano, alcoxi (C_{1-10}), y alquilo (C_{1-10}); y excluyendo el compuesto 4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque p es 0 y R_{32} y R_{33} se toman conjuntamente para formar X.

3. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque n es 1 y R_9 y R_{10} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo (C_{1-10}) opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque W es N.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_7 es



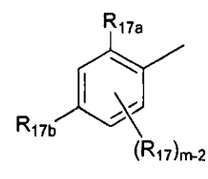
en donde

m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4

y 5; y

cada R_{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclоalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclоalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclоarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})biciclоarilo, cada uno sustituido o insustituido, o dos R_{17} se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_7 es



622

en donde

m se selecciona del grupo que consiste de 2, 3, 4 y 5;

R_{17a} y R_{17b} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclooalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclooalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclooarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})biciclooarilo, cada uno sustituido o insustituido;

cada R_{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino,

623

alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclоalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclоalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclоarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})biciclоarilo, cada uno sustituido o insustituido.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque

R_4 y R_5 son fluoro;

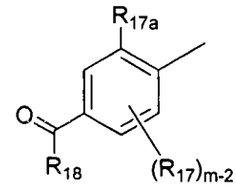
R_{17a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alcoxi;

R_{17b} se selecciona del grupo que consiste de amido; y

R_{17} es halo.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_7 es

624



m se selecciona del grupo que consiste de 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclоalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclоalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclоarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})biciclоarilo, cada uno sustituido o insustituido, o dos R_{17} se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido; y

R_{17a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

625

halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclоalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclоalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclоarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})biciclоarilo, cada uno sustituido o insustituido;

cada R_{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo,

626

sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclooalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclooalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido; y

P_{18} se selecciona del grupo que consiste de hidroxi, alcoxi, y amino.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque

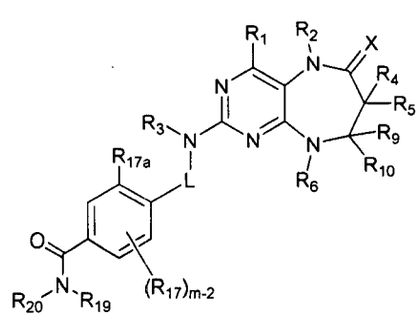
R_4 y R_5 son fluoro;

P_{17a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alcoxi;

P_{17b} se selecciona del grupo que consiste de amido; y

R_{17} es halo.

10. Un compuesto de la fórmula



627

las sales del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque

L está ausente o es un enlazante que proporciona una separación de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos entre R_7 y el nitrógeno al cual se unen, en donde los átomos del enlazante que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

628

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, oxicarbonil sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido, o R_2 y R_1 o R_{14} se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo,

629

sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o

630

insustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_9 y R_{10} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o

631

insustituido, o R_9 y R_{10} se toman conjuntamente con el carbono al cual se unen para formar C=O, C=S, $C=NR_{11}$ o $C=CR_{12}R_{13}$;

R_{11} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, aza(C_{1-10})alquilo, imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, aza(C_{1-10})alquilo, oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo,

632

(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo,
hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo,
hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo,
(C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo,
hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo,
cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo,
biciclooalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclooalquilo, arilo
(C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclooarilo (C_{9-12}) y
hetero(C_{4-12})biciclooarilo, cada uno sustituido o
insustituido;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste de alquilo
(C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo,
carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo,
sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo,
aza(C_{1-10})alquilo, imino(C_{1-10})alquilo,
(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo,
hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo,
hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo,
(C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo,
hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo,
cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo,
biciclooalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclooalquilo, arilo
(C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclooarilo (C_{9-12}) y
hetero(C_{4-12})biciclooarilo, cada uno sustituido o
insustituido;

633

X se selecciona del grupo que consiste de NR_{14}, O y S

o cualquiera de dos R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10} R_{32} y R_{33} se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido;

m se selecciona del grupo que consiste de 2, 3, 4 y 5;

cada R_{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido, o dos R_{17} se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido; y

R_{17a} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

634

halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamoiloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, carboxiamino, ureido, imino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido; y

R_{19} y R_{20} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}),

635

imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclоaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclоalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclоalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclоarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})biciclоarilo, cada uno sustituido o insustituido, o R_{19} y R_{20} se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido, o R_{19} es un sustituyente convertible *in vivo* en hidroxi; y excluyendo el compuesto 4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque X es O.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R_4 es fluoro.

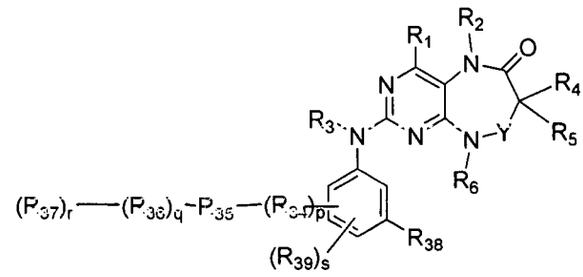
13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque R_5 es fluoro.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, caracterizado porque el punto de

unión de R_7 a L es la posición 1 uno de R_{17} es 3-fluoro.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque L está ausente.

16. Un compuesto de la fórmula



y las sales del mismo farmacéuticamente aceptable;

Y es $-(CR_9R_{10})_n-$;

n se selecciona del grupo que consiste de 1, 2, 3 y 4;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo,

637

hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, oxicarbonil sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido, o R_2 y R_1 se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido;

R_3 es hidrógeno o un sustituyente convertible *in vivo* a hidrógeno;

R_4 es halo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, biciclooalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})biciclooalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, biciclooarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})biciclooarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-3})alquilo, tiocarbonil(C_{1-3})alquilo, sulfonil(C_{1-3})alquilo, sulfinil(C_{1-3})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-3})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo,

639

heteroaril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_9 y R_{10} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, amido, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo,
(C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo,
hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o

640

insustituido, o R_9 y R_{10} se toman conjuntamente con el carbono al cual se unen para formar C=O, C=S, $C=NR_{11}$ o $C=CR_{12}R_{13}$;

R_{11} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, aza(C_{1-10})alquilo, imino(C_{1-10})alquilo, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo, hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{8-12})biciclooaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o insustituido;

R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxicarbonilo, amido, alquilo (C_{1-10}), halo(C_{1-10})alquilo, hidroxi(C_{1-10})alquilo, carbonil(C_{1-10})alquilo, tiocarbonil(C_{1-10})alquilo, sulfonil(C_{1-10})alquilo, sulfinil(C_{1-10})alquilo, aza(C_{1-10})alquilo, oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), imino(C_{1-10})alquilo,

(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquilo,
hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-10})alquilo, aril(C_{1-10})alquilo,
hetero(C_{1-10})aril(C_{1-5})alquilo,
(C_{9-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo,
hetero(C_{8-12})bicicloaril(C_{1-5})alquilo, hetero(C_{1-10})alquilo,
cicloalquilo (C_{3-12}), hetero(C_{3-12})cicloalquilo,
bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, arilo
(C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y
hetero(C_{4-12})bicicloarilo, cada uno sustituido o
insustituido;

o cualquiera de dos R_2, R_5, R_6, R_9, y R_{10} se toman conjuntamente para formar un anillo sustituido o insustituido;

p se selecciona del grupo que consiste de 0 y 1;

R_{34} se selecciona del grupo que consiste de $-CONJ_{34}$ -, $-NJ_{34}$ CO -, $-NJ_{34}$ -, $-SO_2NJ_{34}$ -, $-NJ_{34}$ SO_2-,

J_{34} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo (C_{1-4});

R_{35} se selecciona del grupo que consiste de amino, arilo (C_{4-12}), hetero(C_{1-10})arilo, cicloalquilo (C_{3-8}), hetero(C_{3-6})cicloalquilo, bicicloalquilo (C_{7-12}), hetero(C_{3-12})bicicloalquilo, cada uno sustituido o insustituido;

q se selecciona del grupo que consiste de 0 y 1;

R_{36} se selecciona del grupo que consiste de alquilo

642

(C_{1-4}), azaalquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-8}), hetero(C_{3-8})cicloalquilo, cada uno sustituido o insustituido;

r se selecciona del grupo que consiste de 0 y 1;

R_{37} es opcionalmente sustituido cicloalquilo (C_{3-8}), cuando R_{36} se selecciona del grupo que consiste de alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y azaalquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, cuando R_{36} se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido y hetero(C_{3-8})cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{38} es fluoro o cloro;

s se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, y 4; y

R_{39} se selecciona independientemente del grupo que consiste de amino, alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo (C_{3-8}), halo, hidroxi, y nitro; y excluyendo el compuesto 4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida.

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque p es 1 y q es 1.

18. Un compuesto de conformidad con cualquiera de

642

las reivindicaciones 16 y 17, caracterizado porque R_{34} es -$CONJ_{34}$-.

19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque J_{34} es hidrógeno.

20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 y 19, caracterizado porque n es 1.

21. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizado porque cada R_9 y R_{10} es hidrógeno.

22. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, caracterizado porque R_5 es halo.

23. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, caracterizado porque R_4 es fluoro.

24. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, caracterizado porque R_5 es fluoro.

25. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, caracterizado porque

R_{35} se selecciona de cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente sustituido;

R_{36} es hetero(C_{3-8})cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R_{37} es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

644

26. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, caracterizado porque

R_1 es hidrógeno;

R_2 es alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

R_6 se selecciona del grupo que consiste de alquilo (C_{1-10}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o insustituido.

27. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, caracterizado porque uno de R_{39} se selecciona del grupo que consiste de alcoxi (C_{1-4}) opcionalmente sustituido y alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido.

28. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, caracterizado porque s es 1 y R_{39} es metoxi.

29. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 28, caracterizado porque R_{38} es fluoro.

30. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

Ácido 4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-

645

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

(*R*)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-3-il)benzamida;

(*S*)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-

(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(pirrolidin-1-il)benzamida;

N-(Azepan-4-il)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazepan-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)benzamida;

9-ciclopentil-2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenilamino)-7,7-difluoro-5-metil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

6-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

647

9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-2-(2-oxoindolin-6-ilamino)-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

2-(1H-Indol-5-ilamino)-9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-2-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilamino)-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-fluoro-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

3-Cloro-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometoxi)-benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-etil-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-etoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometil)benzamida;

Ácido 4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxibenzoico;

Ácido4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

4-(9-Ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-

649

metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

(*S*)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-3-il)benzamida;

(*R*)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida;

Fosfato diácido de (1P,4P)-4-(4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamido)ciclohexilo;

N-(azepan-4-il)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

N-(azetidin-3-il)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-

650

b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

(R)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(quinuclidin-3-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(quinuclidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((*cis*)-2-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((*trans*)-2-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-

metoxi-N-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-3-metoxibenzamida;

N-(azetidin-3-il)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida;

9-ciclohexil-7,7-difluoro-2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenilamino)-5-metil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-

(3-(dimetilamino)propil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N',N'-dimetilbenzohidrazida;

(R)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)-3-metoxibenzamida;

(S)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-1-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-morfolinobenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(pirrolidin-1-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)benzamida;

N-(1-acetilazetidin-3-il)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

(S)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(pirrolidin-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(pirrolidin-3-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-3-il)benzamida;

(P)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperazin-1-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-isopropilpiperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-metoxibenzamidametoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-(2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

Ácido 4-(7,7-difluoro-5-metil-9-((3R)-3-metilciclopentil)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico;

4-(7,7-difluoro-5-metil-9-((3R)-3-metilciclopentil)-6-

655

oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7-fluoro-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7-fluoro-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

4-(9-Ciclohexil-7-fluoro-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclohexil-7-fluoro-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-etil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-

6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7-etil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-etil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclopentil-7-etil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclopentil-7-etil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

4-(9- Ciclohexil-7-etil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-Ciclohexil-7-etil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

Ácido 4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-

metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-etilpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

4-((R)-9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-

ilamino)-3-metoxi-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

Fosfato diácido de (R)-2-(4-(4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamido) piperidin-1-il)etilo;

Ácido (R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxibenzoico;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

N-(1-(2-amino-2-oxoetil)piperidin-4-il)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-

689

metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-5-metoxibenzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-5-metoxibenzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-(piperidin-3-il)benzamida;

9-Ciclopentil-7,7-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenilamino)-5-metil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

Ácido 4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-fluoro-5-metoxibenzoico;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-fluoro-5-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

660

Ácido 4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-3-metoxibenzoico;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-isopropilazetidin-3-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-etilazetidin-3-il)-3-metoxibenzamida;

N-(azetidin-3-il)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-etilazetidin-3-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-isopropilazetidin-3-il)-3-metoxibenzamida;

N-(azetidin-3-il)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-etilazetidin-3-il)-2-fluoro-5-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(1-isopropilazetidin-3-il)-5-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-ciclopentilazetidin-3-il)-2-fluoro-5-metoxibenzamida;

9-ciclopentil-2-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-7,7-difluoro-5-metil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

9-ciclopentil-2-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-5-fluoro-2-metoxifenilamino)-7,7-difluoro-5-metil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

9-ciclopentil-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7,7-difluoro-5-metil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxibenzamida

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(3-(dimetilamino)propil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N',N'-dimetilbenzohidrazida;

(S)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)-3-metoxibenzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-

((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1S,2RS)-2-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-1-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-morfolinobenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-oxoazepan-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(quinuclidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)benzamida;

N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

(S)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(quinuclidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-

metoxi-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzamida; y las sales del mismo farmacéuticamente aceptable.

31. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1S,2RS)-2-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

(*R*)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-3-il)benzamida;

(*S*)-4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-fluoro-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida;

4-(9-Ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida

N-(azetidin-3-il)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(pirrolidin-3-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperazin-1-il)benzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-3-metoxibenzamidametoxibenzamida;

4-(9-ciclohexil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(4-(2-(dimetilamino)acetil)piperazin-1-il)-3-metoxibenzamida;

4-(9-Ciclohexil-7-fluoro-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-

metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-vinil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida; y las sales del mismo farmacéuticamente aceptable.

32. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

(R)-4-(9-ciclopentil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclohexil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclobutil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida;

4-((R)-9-ciclopentil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-fluoro-N-((R)-piperidin-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-3-

metoxibenzamida;

4-((R)-9-ciclopentil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((R)-quinuclidin-3-il)benzamida;

(R)-4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-7-(prop-1-inil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclopentil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclohexil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(S)-4-(9-ciclobutil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

N-(azepan-4-il)-4-((R)-9-ciclopentil-7-etinil-7-fluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida; y las sales del mismo farmacéuticamente aceptable.

33. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

4-(5-ciclopentil-7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-d]pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-3-ilamino)-3-

metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(5-ciclopentil-7-fluoro-7-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-d]pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-3-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(6-ciclopentil-4,4-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirimido[4,5-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]diazepin-8-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(6-ciclopentil-4-fluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-pirimido[4,5-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]diazepin-8-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(6-ciclopentil-4,4-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirimido[4,5-b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-8-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(6-ciclopentil-4-fluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-pirimido[4,5-b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-8-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(6-ciclopentil-4,4-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirimido[4,5-b]tetrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-8-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(6-ciclopentil-4-fluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-pirimido[4,5-b]tetrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-8-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-6-(hidroxiimino)-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-6-(hidroxiimino)-5,7-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(6-(cianoimino)-9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(6-(cianoimino)-9-ciclopentil-7-fluoro-5,7-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-6-(metoxiimino)-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-6-(metoxiimino)-5,7-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-(nitroimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

(4-(9-ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxifenil)metanol;

4-(9-ciclopentil-7-fluoro-5,7-dimetil-6-(nitroimino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; y

las sales del mismo farmacéuticamente aceptable.

672

34. El compuesto 4-(9-Ciclopentil-7,7-difluoro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida y las sales del mismo farmacéuticamente aceptable.

35. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

36. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 como un medicamento.

37. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, mucositis y alopecia inducida por agente quimioterapéutico, enfermedad cardiovascular, enfermedad infecciosa, enfermedades nefrológicas, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de la piel, y enfermedad ósea.

38. Un método para tratar cáncer, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, mucositis y alopecia inducida por agente quimioterapéutico, enfermedad cardiovascular, enfermedad infecciosa, enfermedades nefrológicas, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de la piel, o enfermedad ósea en un paciente en necesidad del

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 April 2009 (02.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/042711 A4

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/077558

(22) International Filing Date:
24 September 2008 (24.09.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/975,127 25 September 2007 (25.09.2007) US
61/037,303 17 March 2008 (17.03.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CAO, Sheldon X.** [US/US]; 10521 San Crab Place, San Diego, California 92130 (US). **FEHER, Victoria** [US/US]; 12653 Carmel Country Road, #89, San Diego, California 92130 (US). **ICHIKAWA, Takashi** [JP/JP]; 17-35, Jocohommachi 2-chome Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 (JP). **JONES, Benjamin** [US/US]; 930 Emma Drive, Cardiff-by-the-sea, California 92007 (US). **KALDOR, Stephen W.** [US/US]; 4837 Del Mar Mesa Road, Del Mar, California 92130 (US). **KIRYANOV, Andre A.** [US/US]; 10677 Granby Way, San Diego, California 92126 (US). **LIU, Yan** [US/US]; 5332 Greenwillow Lane, San Diego, California 92130 (US). **MCBRIDE, Christopher** [US/US]; 10727 Cariuto Court, San Diego, California 92124 (US). **NATALA, Srinivasa Reddy** [IN/US]; 4085 Nobel Drive, Apt. #28, San Diego, California 92122 (US). **NIE, Zhe** [CN/US]; 16552 Gettysburg Drive, San Diego, California 92127 (US). **STAFFORD, Jeffrey A.** [US/US]; 12752 Sandy Creek Court, San Diego, California 92130 (US). **LAM, Betty** [US/US]; 443 Worthington Avenue, Spring Valley, CA 91977 (US).

(74) Agent: **STEMERICK, David**; Takeda San Diego, Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

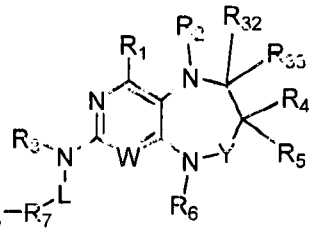
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *with amended claims*
— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

Date of publication of the amended claims: 4 June 2009

(54) Title: POLO-LIKE KINASE INHIBITORS

(I)



(57) Abstract: Compounds of the following formula are provided for use with kinases: (I) wherein the variables are as defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds; methods and intermediates useful for making the compounds; and methods of using said compounds.

WO 2009/042711 A4

674

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/077558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4545 C07D487/04 C07D487/14 A61P37/08 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/095188 A (VERTEX PHARMA [US]; DAMIEN-CHARRIER JEAN [GB]; KAY DAVID [GB]; KNEGTEL) 23 August 2007 (2007-08-23) claim 1	1-29, 37-40
P,X	WO 2008/003958 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HALSALL CHRISTOPHER THOM) 10 January 2008 (2008-01-10) claim 1	1-40
E	WO 2008/113711 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; CAI JIANPING [US]; CHEN SHAOQING [US]; CHU XIN) 25 September 2008 (2008-09-25) claim 1	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 January 2009	28/01/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bareyt, Sébastian

675

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/077558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007095183 A	23-08-2007	AR 059505 A1	09-04-2008
		AU 2007215221 A1	23-08-2007
		EP 1983987 A2	29-10-2008
		KR 20080095902 A	29-10-2008
		US 2008167289 A1	10-07-2008
WO 2008003958 A	10-01-2008	AR 061850 A1	24-09-2008
		US 2008009482 A1	10-01-2008
		UY 30472 A1	29-02-2008
WO 2008113711 A	25-09-2008	US 2008234255 A1	25-09-2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

TAKEDA SAN DIEGO, INC.
Attn. Stemerick, David
10410 Science Center Drive
San Diego CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	28/01/2009
Applicant's or agent's file reference: PLE-5010-WO	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No.: PCT/US2008/077559	International filing date *(day/month/year)*: 24/09/2008

Applicant

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.2, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Chantal Gottar

677

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims,description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

678

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped),whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1–10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43*bis*.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

679

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PLK-5010-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2008/077558	24/09/2008	25/09/2007

Applicant

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 1 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the International search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

680

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/077558

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. type of material

   [X] a sequence listing

   [ ] table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

   [X] on paper

   [X] in electronic form

   c. time of filing/furnishing

   [X] contained in the international application as filed

   [X] filed together with the international application in electronic form

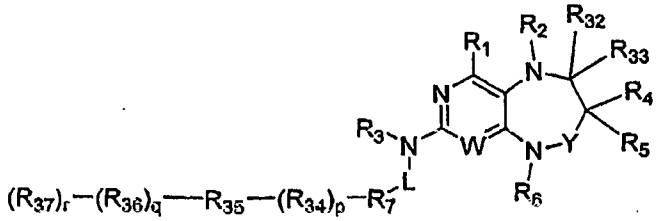
   [ ] furnished subsequently to this Authority for the purpose of search

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

What is claimed is:

1. A compound of the formula



and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

W is selected from the group consisting of CR_8 and N;

Y is $-(CR_9R_{10})_n-$;

n is selected from the group consisting of 1, 2, 3 and 4;

L is absent or a linker providing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 atom separation between R_7 and the nitrogen to which L is attached, wherein the atoms of the linker providing the separation are selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, and sulfur;

R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, cyano, thio, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, oxycarbonyl sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl,

682

hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R_2 and R_1 or R_{14} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

R_3 is hydrogen or a substituent convertible *in vivo* to hydrogen;

R_4 is halo;

R_5 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{4-12})aryloxy, hetero(C_{1-10})aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_6 is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_7 is selected from the group consisting of (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_8 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl,

683

amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-3})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_9 and R_{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{4-12})aryloxy, hetero(C_{1-10})aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R_9 and R_{10} are taken together with the carbon to which they are attached to form C=O, C=S, C=NR_{11} or C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

684

R_{12} and R_{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, oxycarbonyl, amido, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})oxaalkyl, (C_{1-10})oxoalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_{14} is selected from the group consisting of (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_{32} and R_{33} are taken together to form X, or R_{32} and R_{33} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{4-12})aryloxy, hetero(C_{1-10})aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})oxaalkyl, (C_{1-10})oxoalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl,

685

hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and

X is selected from the group consisting of C-R_{40}, NR_{34}, O, and S

or any two R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10} R_{32} and R_{33} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

p is selected from the group consisting of 0 and 1;

R_{34} is selected from the group consisting of -$CONJ_{34}$ -, -NJ_{34} CO -, -NJ_{34} -, -SO_2NJ_{34} -,

-NJ_{34} SO_2-,

J_{34} is selected from the group consisting of hydrogen and (C_{1-4})alkyl;

R_{35} is selected from the group consisting of amino, (C_{1-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{3-8})cycloalkyl, hetero(C_{3-6})cycloalkyl, (C_{7-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, each substituted or unsubstituted;

q is selected from the group consisting of 0 and 1;

R_{36} is selected from the group consisting of is selected from the group consisting (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})azaalkyl, (C_{3-8})cycloalkyl, hetero(C_{3-8})cycloalkyl, each substituted or unsubstituted;

r is selected from the group consisting of 0 and 1;

R_{37} is optionally substituted (C_{3-8})cycloalkyl, when R_{36} is selected from the group consisting of optionally substituted (C_{1-4})alkyl and optionally substituted (C_{1-4})azaalkyl;

R_{37} is optionally substituted (C_{1-4})alkyl, when R_{36} is selected from the group consisting of optionally substituted (C_{3-8})cycloalkyl and optionally substituted hetero(C_{3-8})cycloalkyl; and

R_{40} is selected from the group consisting of dihydrogen, halo, nitro, cyano, (C_{1-10})alkoxy, and (C_{1-10})alkyl; and excluding the compound 4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide.

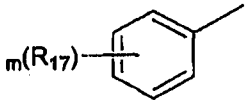
2. A compound of claim 1 wherein p is 0 and R_{32} and R_{33} are taken together to form X.

686

3. A compound of anyone of claims 1 or 2 wherein n is 1 and R_9 and R_{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, and optionally substituted (C_{1-10})alkyl.

4. A compound of anyone of claims 1 to 3 wherein W is N.

5. A compound of anyone of claims 1 to 4 wherein R_7 is

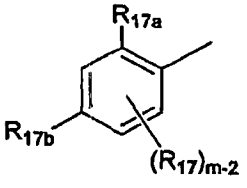


wherein

m is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5; and

each R_{17} is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbamoyloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, carboxyamino, ureido, imino, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or two R_{17} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring.

6. A compound of anyone of claims 1 to 4 wherein R_7 is



wherein

m is selected from the group consisting of 2, 3, 4 and 5;

687

R_{17a} and R_{17b} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbamoyloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, carboxyamino, ureido, imino, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-5})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

each R_{17} is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbamoyloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, carboxyamino, ureido, imino, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{1-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted.

7. A compound of claim 6 wherein

R_4 and R_5 are fluoro;

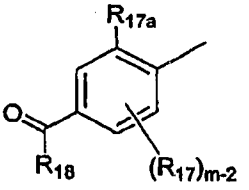
R_{17a} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and alkoxy;

R_{17b} is selected from the group consisting of amido; and

R_{17} is halo.

8. A compound of anyone of claims 1 to 4 wherein R_7 is

688



m is selected from the group consisting of 2, 3, 4 and 5;

each R_{17} is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbamoyloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, carboxyamino, ureido, imino, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or two R_{17} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and

R_{17a} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbamoyloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, carboxyamino, ureido, imino, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

each R_{17} is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbamoyloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido,

689

carboxyamino, ureido, imino, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{1-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and

R_{18} is selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, and amino.

9. A compound of claim 8 wherein

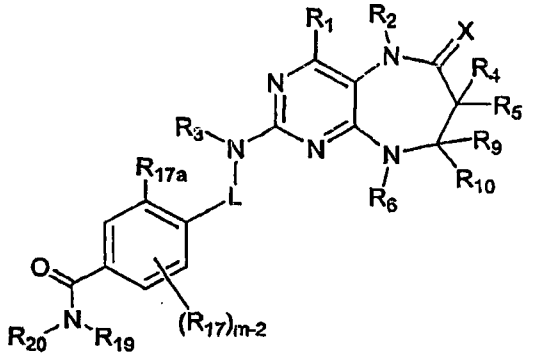
R_4 and R_5 are fluoro;

R_{17a} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and alkoxy;

R_{17b} is selected from the group consisting of amido; and

R_{17} is halo.

10. A compound of the formula



the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

L is absent or a linker providing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 atom separation between R_7 and the nitrogen to which L is attached, wherein the atoms of the linker providing the separation are selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, and sulfur;

R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, cyano, thio, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl,

690

halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, oxycarbonyl sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R_2 and R_1 or R_{14} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

R_3 is hydrogen or a substituent convertible *in vivo* to hydrogen;

R_4 is halo;

R_5 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{4-12})aryloxy, hetero(C_{1-10})aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_6 is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl,

691

sulfonyl(C_{1-5})alkyl, sulfinyl(C_{1-5})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_7 is selected from the group consisting of (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_9 and R_{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{4-12})aryloxy, hetero(C_{1-10})aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R_9 and R_{10} are taken together with the carbon to which they are attached to form C=O, C=S, C=NR_{11} or C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl,

692

hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_{12} and R_{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, oxycarbonyl, amido, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})oxaalkyl, (C_{1-10})oxoalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_{14} is selected from the group consisting of (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

X is selected from the group consisting of NR_{14}, O and S

or any two R_3, R_5, R_6, R_9, R_{10} R_{32} and R_{33} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

m is selected from the group consisting of 2, 3, 4 and 5;

each R_{17} is independently selected from the group consisting of halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbamoyloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, carboxyamino, ureido, imino, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl,

693

(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or two R_{17} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring; and

R_{17a} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbamoyloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, carboxyamino, ureido, imino, sulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted; and

R_{19} are R_{20} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, oxy, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R_{19} and R_{20} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring, or R_{19} is a substituent convertible *in vivo* into hydroxy; and

excluding the compound 4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-

694

tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide.

11. A compound of anyone of claims 1 to 10 wherein X is O.

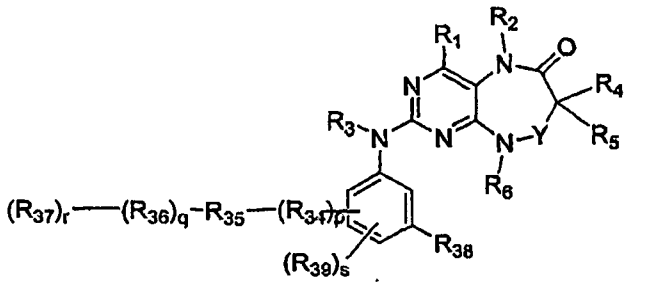
12. A compound of anyone of claims 1 to 11 wherein R_4 is fluoro.

13. A compound of anyone of claims 1 to 12 wherein R_5 is fluoro.

14. A compound of anyone of claims 3 to 13 wherein the point of attachment of R_7 to L is the 1-position and one of R_{17} is 3-fluoro.

15. A compound of anyone of claims 1 to 14 wherein L is absent.

16. A compound of the formula



and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

Y is $-(CR_9R_{10})_n-$;

n is selected from the group consisting of 1, 2, 3 and 4;

R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, cyano, thio, hydroxy, carbonyloxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, oxycarbonyl sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl,

imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R_2 and R_1 are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

R_3 is hydrogen or a substituent convertible *in vivo* to hydrogen;

R_4 is halo;

R_5 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{4-12})aryloxy, hetero(C_{1-10})aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_6 is selected from the group consisting of hydrogen, carbonyl, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-3})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-3})alkyl, sulfonyl(C_{1-3})alkyl, sulfinyl(C_{1-3})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-3})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, heteroaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_9 and R_{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, thio, oxy, hydroxy, carbonyloxy, (C_{1-10})alkoxy, (C_{4-12})aryloxy, hetero(C_{1-10})aryloxy, carbonyl, oxycarbonyl, amido, amino, (C_{1-10})alkylamino, sulfonamido, imino, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl,

696

hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})azaalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted, or R_9 and R_{10} are taken together with the carbon to which they are attached to form C=O, C=S, C=NR_{11} or C=$CR_{12}R_{13}$;

R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, sulfonyl, sulfinyl, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

R_{12} and R_{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, nitro, cyano, oxycarbonyl, amido, (C_{1-10})alkyl, halo(C_{1-10})alkyl, hydroxy(C_{1-10})alkyl, carbonyl(C_{1-10})alkyl, thiocarbonyl(C_{1-10})alkyl, sulfonyl(C_{1-10})alkyl, sulfinyl(C_{1-10})alkyl, aza(C_{1-10})alkyl, (C_{1-10})oxaalkyl, (C_{1-10})oxoalkyl, imino(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl(C_{1-10})alkyl, aryl(C_{1-10})alkyl, hetero(C_{1-10})aryl(C_{1-5})alkyl, (C_{9-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{8-12})bicycloaryl(C_{1-5})alkyl, hetero(C_{1-10})alkyl, (C_{3-12})cycloalkyl, hetero(C_{3-12})cycloalkyl, (C_{9-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{9-12})bicycloaryl and hetero(C_{4-12})bicycloaryl, each substituted or unsubstituted;

or any two R_2, R_5, R_6, R_9, and R_{10} are taken together to form a substituted or unsubstituted ring;

p is selected from the group consisting of 0 and 1;

697

R_{34} is selected from the group consisting of -$CONJ_{34}$ -, -NJ_{34} CO -, -NJ_{34} -, -SO_2NJ_{34} -,

-NJ_{34} SO_2-,

J_{34} is selected from the group consisting of hydrogen and (C_{1-4})alkyl;

R_{35} is selected from the group consisting of amino, (C_{4-12})aryl, hetero(C_{1-10})aryl, (C_{3-8})cycloalkyl, hetero(C_{3-6})cycloalkyl, (C_{7-12})bicycloalkyl, hetero(C_{3-12})bicycloalkyl, each substituted or unsubstituted;

q is selected from the group consisting of 0 and 1;

R_{36} is selected from the group consisting of is selected from the group consisting (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})azaalkyl, (C_{3-8})cycloalkyl, hetero(C_{3-8})cycloalkyl, each substituted or unsubstituted;

r is selected from the group consisting of 0 and 1;

R_{37} is optionally substituted (C_{3-6})cycloalkyl, when R_{36} is selected from the group consisting of optionally substituted (C_{1-4})alkyl and optionally substituted (C_{1-4})azaalkyl;

R_{37} is optionally substituted (C_{1-4})alkyl, when R_{36} is selected from the group consisting of optionally substituted (C_{3-8})cycloalkyl and optionally substituted hetero(C_{3-8})cycloalkyl;

R_{38} is fluoro or chloro;

s is selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, and 4; and

R_{39} is independently selected from the group consisting of amino, optionally substituted (C_{1-4})alkoxy, optionally substituted (C_{1-4})alkyl, amido, carboxy, cyano, (C_{3-8})cycloalkyl, halo, hydroxy, and nitro; and excluding the compound 4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide.

17. A compound of claim 16 wherein p is 1 and q is 1.

18. A compound of anyone of claims 16 and 17 wherein R_{34} is -$CONJ_{34}$ -.

19. A compound of anyone of claims 16 to 18 wherein J_{34} is hydrogen.

20. A compound of anyone of claims 16 and 19 wherein n is 1.

21. A compound of anyone of claims 16 to 20 wherein each R_9 and R_{10} is hydrogen.

22. A compound of anyone of claims 16 to 21 wherein R_5 is halo.

698

23. A compound of anyone of claims 16 to 22 wherein R_4 is fluoro.

24. A compound of anyone of claims 16 to 23 wherein R_5 is fluoro.

25. A compound of anyone of claims 16 to 24 wherein
R_{35} is selected optionally substituted (C_{3-8})cycloalkyl;
R_{36} is optionally substituted hetero(C_{3-8})cycloalkyl; and
R_{37} is optionally substituted (C_{1-4})alkyl.

26. A compound of anyone of claims 16 to 25 wherein
R_1 is hydrogen;
R_2 is optionally substituted (C_{1-4})alkyl;
R_3 is selected from the group consisting of (C_{1-10})alkyl and (C_{3-12})cycloalkyl, each substituted or unsubstituted.

27. A compound of anyone of claims 16 to 26 wherein one of R_{39} is selected from the group consisting of optionally substituted (C_{1-4})alkoxy and optionally substituted (C_{1-4})alkyl.

28. A compound of anyone of claims 16 to 27 wherein s is 1 and R_{39} is methoxy.

29. A compound of anyone of claims 16 to 28 wherein R_{38} is fluoro.

30. A compound selected from the group consisting of:

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzoic acid;
4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-cyclopropyl-3-methoxybenzamide;
4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;
4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

699

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

(*R*)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-3-yl)benzamide;

(*S*)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-(dimethylamino)acetyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)acetyl)piperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(pyrrolidin-1-yl)benzamide;

N-(Azepan-4-yl)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazepan-4-yl)benzamide;

700

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(2-(methylamino)-2-oxoethyl)piperidin-4-yl)benzamide;

9-cyclopentyl-2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenylamino)-7,7-difluoro-5-methyl-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;

6-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one;

9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-2-(2-oxoindolin-6-ylamino)-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;

2-(1H-Indol-5-ylamino)-9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;

9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-2-(3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-ylamino)-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-fluoro-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

3-Chloro-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(trifluoromethoxy)-benzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

901

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-ethyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-ethoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(trifluoromethyl)benzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxybenzoic acid;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzoic acid;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamide;

4-(9-Cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

(*S*)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-3-yl)benzamide;

702

(*R*)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamide;

(1R,4R)-4-(4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamido)cyclohexyl dihydrogen phosphate;

N-(azepan-4-yl)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

N-(azetidin-3-yl)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

(R)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(quinuclidin-3-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(quinuclidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-((*cis*)-2-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamide;

703

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-((*trans*)-2-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(3-(dimethylamino)propyl)-3-methoxybenzamide;

N-(azetidin-3-yl)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzamide;

9-cyclohexyl-7,7-difluoro-2-(2-methoxy-4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)-phenylamino)-5-methyl-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;

704

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(3-(dimethylamino)propyl)-3-methoxybenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-methylbenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N',N'-dimethylbenzohydrazide;
(R)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(2-hydroxypropyl)-3-methoxybenzamide;
(S)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(2-hydroxypropyl)-3-methoxybenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-1-yl)benzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-morpholinobenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(pyrrolidin-1-yl)benzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)benzamide;

705

N-(1-acetylazetidin-3-yl)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-(dimethylamino)acetyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

(S)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(pyrrolidin-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(pyrrolidin-3-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-cyclopropyl-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperazin-1-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-ethylpiperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;

706

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)-3-methoxybenzamidemethoxybenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-(2-(dimethylamino)acetyl)piperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;
4-(7,7-difluoro-5-methyl-9-((3R)-3-methylcyclopentyl)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzoic acid;
4-(7,7-difluoro-5-methyl-9-((3R)-3-methylcyclopentyl)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-(trifluoromethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
4-(9-Cyclopentyl-7-fluoro-5,7-dimethyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5,7-dimethyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
4-(9-Cyclopentyl-7-fluoro-5,7-dimethyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;

707

4-(9-Cyclohexyl-7-fluoro-5,7-dimethyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-Cyclohexyl-7-fluoro-5,7-dimethyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-ethyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7-ethyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-ethyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclopentyl-7-ethyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7-ethyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;

4-(9- Cyclohexyl-7-ethyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-Cyclohexyl-7-ethyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzoic acid;

708

4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

4-((R)-9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-(dimethylamino)acetyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

709

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamide;

(R)-2-(4-(4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamido) piperidin-1-yl)ethyl dihydrogen phosphate;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxybenzoic acid;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

N-(1-(2-amino-2-oxoethyl)piperidin-4-yl)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl) piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-N-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-5-methoxybenzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-(dimethylamino)acetyl)piperidin-4-yl)-2-fluoro-5-methoxybenzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxy-N-(piperidin-3-yl)benzamide;

710

9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-2-(5-fluoro-2-methoxyphenylamino)-5-methyl-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;
4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-fluoro-5-methoxybenzoic acid;
4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-fluoro-5-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-3-methoxybenzoic acid;
4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-3-methoxybenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-ethylazetidin-3-yl)-3-methoxybenzamide;
N-(azetidin-3-yl)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxybenzamide;
4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-ethylazetidin-3-yl)-3-methoxybenzamide;
4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-3-methoxybenzamide;
N-(azetidin-3-yl)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-ethylazetidin-3-yl)-2-fluoro-5-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-5-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-cyclopentylazetidin-3-yl)-2-fluoro-5-methoxybenzamide;

9-cyclopentyl-2-(4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazine-1-carbonyl)-2-methoxyphenylamino)-7,7-difluoro-5-methyl-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;

9-cyclopentyl-2-(4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazine-1-carbonyl)-5-fluoro-2-methoxyphenylamino)-7,7-difluoro-5-methyl-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;

9-cyclopentyl-2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ylamino)-7,7-difluoro-5-methyl-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-one;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(2-hydroxyethyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-ethyl-3-methoxybenzamide

712

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(3-(dimethylamino)propyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-methylbenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N',N'-dimethylbenzohydrazide;

(S)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(2-hydroxypropyl)-3-methoxybenzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(2-hydroxypropyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-((1S,2RS)-2-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-1-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-morpholinobenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzamide;

713

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(2-oxoazepan-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(quinuclidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-((1R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)benzamide;

N-(1-acetylpiperidin-4-yl)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;

(S)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(quinuclidin-3-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)benzamide; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

31. A compound selected from the group consisting of:

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-((1S,2RS)-2-hydroxycyclohexyl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;

(*R*)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-3-yl)benzamide;

(*S*)-4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-3-yl)benzamide;

915

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-(dimethylamino)acetyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-fluoro-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamide;

4-(9-Cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide

N-(azetidin-3-yl)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(pyrrolidin-3-yl)benzamide;

916

4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(piperazin-1-yl)benzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-ethylpiperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)-3-methoxybenzamidemethoxybenzamide;
4-(9-cyclohexyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(4-(2-(dimethylamino)acetyl)piperazin-1-yl)-3-methoxybenzamide;
4-(9-Cyclohexyl-7-fluoro-5,7-dimethyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;
(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-vinyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(4-methylpiperazin-1-yl)benzamide; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

32. A compound selected from the group consisting of:

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
(R)-4-(9-cyclohexyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;
(R)-4-(9-cyclobutyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

717

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylazetidin-3-yl)benzamide;

4-((R)-9-cyclopentyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-fluoro-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-N-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-3-methoxybenzamide;

4-((R)-9-cyclopentyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-((R)-quinuclidin-3-yl)benzamide;

(R)-4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-7-(prop-1-ynyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclopentyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclohexyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

(S)-4-(9-cyclobutyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

N-(azepan-4-yl)-4-((R)-9-cyclopentyl-7-ethynyl-7-fluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxybenzamide; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

33. A compound selected from the group consisting of:

4-(5-cyclopentyl-7,7-difluoro-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-d]pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-3-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

218

4-(5-cyclopentyl-7-fluoro-7-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,2-d]pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-3-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(6-cyclopentyl-4,4-difluoro-5,6-dihydro-4H-pyrimido[4,5-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]diazepin-8-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(6-cyclopentyl-4-fluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-pyrimido[4,5-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]diazepin-8-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(6-cyclopentyl-4,4-difluoro-5,6-dihydro-4H-pyrimido[4,5-b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-8-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(6-cyclopentyl-4-fluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-pyrimido[4,5-b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-8-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(6-cyclopentyl-4,4-difluoro-5,6-dihydro-4H-pyrimido[4,5-b]tetrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-8-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(6-cyclopentyl-4-fluoro-4-methyl-5,6-dihydro-4H-pyrimido[4,5-b]tetrazolo[1,5-d][1,4]diazepin-8-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-6-(hydroxyimino)-5-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-6-(hydroxyimino)-5,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(6-(cyanoimino)-9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

719

4-(6-(cyanoimino)-9-cyclopentyl-7-fluoro-5,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-6-(methoxyimino)-5-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-6-(methoxyimino)-5,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-(nitroimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide;

(4-(9-cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxyphenyl)methanol;

4-(9-cyclopentyl-7-fluoro-5,7-dimethyl-6-(nitroimino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[5,4-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-3-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide; and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

34. The compound 4-(9-Cyclopentyl-7,7-difluoro-5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ylamino)-2-fluoro-5-methoxy-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

35. A pharmaceutical composition comprising anyone of claims 1 to 34 and a pharmaceutically acceptable excipient.

36. The use of a compound of anyone of claims 1 to 34 as a medicament.

37. The use of a compound of anyone of claims 1 to 34 for the manufacture of a medicament for treating a disease selected from the group consisting of cancer, inflammatory disease, autoimmune disease, chemotherapy agent-induced alopecia and mucositis, cardiovascular disease, infectious disease, nephrological diseases, neurodegenerative disease, skin disease, and bone disease.

920

38. A method of treating cancer, inflammatory disease, autoimmune disease, chemotherapy agent-induced alopecia and mucositis, cardiovascular disease, infectious disease, nephrological diseases, neurodegenerative disease, skin disease, or bone disease in a patient in need thereof comprising administering an effective amount of a compound of anyone of claims 1 to 34.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2008/077553	24.09.2008	25.09.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/4545 C07D487/04 C07D487/14 A61P37/08 A61P11/00

Applicant
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☑ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☑ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Bareyt, Sébastian Telephone No. +49 89 2399-5628

422

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☒ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☒ on paper

      ☒ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☒ contained in the international application as filed.

      ☒ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-40
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	30-36
	No:	Claims	1-29,37-40
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-40
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:
D1: WO2007095188 A2 20070823
D2: (P) WO2008003958 A2 20080110
D3: (E) WO2008113711 A1 20080925

Re Item V.

1. Claim 40 relates to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Novelty

Document D1 discloses PLK inhibitors which differs from those of the present application in that R_4 is not a halogen radical (claim 1). Novelty is therefore acknowledged for the present subject matter (Article 33.2 PCT).

3. Inventive step

3.1 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses PLK inhibitors which differs from those of the present application in that R_4 is not a halogen radical.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing alternative PLK inhibitors. In view of the biological data of the tables 1 and 2 pages 426-429 of the present description, the problem is seen to be solved for the compounds 1 to 139.

In the field of drug design, any structural modification of a pharmacologically active compound is, in the absence of an established correlation between structural features and activity, expected a priori to disturb the pharmacological activity profile of the initial structure. Therefore the present compounds can be considered as non-obvious as no indication are present in D1 that the PLK inhibiting activity would be maintained when R_4 is a halogen atom .

3.2 It is however reminded that the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalisation of the disclosed examples and be especially such that every compound falling within the scope of the claims actually provides a solution to the problem underlying the invention. In other words, the technical features stated in the description and the examples as being essential features of the claimed invention must be the same as those used to define said invention in the claims. The reason for it being that the problem to be solved should be solved by the whole scope of the claimed subject-matter (i.e. every compound falling within its scope) and not just by individual compounds tested.

On the assumption that the compounds 1 to 139 of the present application solve this problem, it clearly appears that they **all** have the following characteristics: W is N, Y is CH_2 (R_9 and R_{10} are H and n=1), L is absent, R_1 is H, R_2 is Me, R_3 is H, R_4 is F, R_5 is selected from the group consisting of H, F, Me, Et, $CH=CH_2$ and C≡CH, R_6 is cyclopentyl or optionally substituted cyclohexyl, R_7 is always an optionally substituted phenyl and $CR_{32}R_{33}$ is either CH_2 or C=O.

If those characteristics are essential to the specific activity profile on which the acknowledgement of an inventive step is based, the claims should be restricted accordingly. Thus, the applicant should justify the breadth of the claims and in particular insure that it covers only compounds which actually exhibit the claimed physiological/biochemical activity (specially regarding the compounds of claim 1 wherein n≠1, L is present, W is CR_8 or one of R_1-R_7, R_{32}-R_{33} is not as above mentioned).

3.3 In consequence, only the subject-matter of claims 30-35 are considered to involve an inventive step (Article 33.3 PCT).

4. Further remarks

4.1 The compounds 139 and 140 of the present description and claim 36 do not fall within the scope of claim 1. This inconsistency leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

Furthermore, regarding D1 claim 1 and 36 could be considered non-unitary.

4.2 Claims 1 and 16 encompasses a large number of compounds which are defined only by reference to a desired functional activity (compound being a "substituent convertible in

vivo to hydrogen"). This functional term does not give a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives, without proven general knowledge, to show which derivatives are suitable "substituents convertible in vivo to hydrogen" in the particular case of the current problem and thus could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants.

The description does not provide support and disclosure within the meaning of Article 84 EPC and, in addition, does not appear to be sufficiently disclosed under Art. 83 EPC for any of such compounds having the desired function and there is no general common knowledge of this kind available to the skilled person. In such a situation, the invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, even when simple in vivo or in vitro tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims.

727

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/077558

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

STEMERICK, David
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
20 November 2008 (20.11.2008)

Applicant's or agent's file reference
PLK-5010-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/077558

International filing date *(day/month/year)*
24 September 2008 (24.09.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LAM, Betty 448 Worthington Avenue Spring Valley, CA 91977 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wetzler Arounni
Facsimile No. +41 22 338 70 10	e-mail pt08.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03

Form PCT/IB/306 (July 2008) I/DU4ZGH8B0

729

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/077558

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

STEMERICK, David
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
20 November 2008 (20.11.2008)

Applicant's or agent's file reference
PLK-5010-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/077558

International filing date *(day/month/year)*
24 September 2008 (24.09.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LAM, Betty 448 Worthington Avenue Spring Valley, CA 91977 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wetzler Arounni
Facsimile No. +41 22 338 70 10	e-mail pt08.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 08

Form PCT/IB/306 (July 2008) I/DU4ZGH8E0

730

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-041197- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 15:32:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 730

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 041197
	Solicitud internacional	PCT/US2008/077558
	Fecha inicio fase nacional	25/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	107089

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal b) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título V de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continua en la página siguiente...

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3, 5 , 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 50 No. 26-55 int. 2 Tel: 5600070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VEPGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 JUN. 2010.
adpa11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5 , 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 50 No. 26-55 Int. 2 Tel: 5600070
Call Center 6513240. Línea 01900-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 814

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 41197
	Solicitud internacional	PCT/US2008/077558
	Fecha inicio fase nacional	25/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12204
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

15 FEB. 2011

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

jfernand