



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 367**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4545** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07750530 .3**

96 Fecha de presentación : **13.02.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1983987**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54

Título: **Dihidrodiazepinas útiles como inhibidores de proteína quinasas.**

30

Prioridad: **14.02.2006 US 772992 P**  
**17.07.2006 US 831371 P**  
**04.10.2006 US 849353 P**  
**21.12.2006 US 876206 P**

73

Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 Waverly Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139, US**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.02.2011**

72

Inventor/es: **Kay, David;**  
**Twin, Heather;**  
**Damien-Charrier, Jean y**  
**Knegtel, Ronald**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.02.2011**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 351 367 T3

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

**Descripción****CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y a procedimientos para usar las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. La invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de la invención.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

A la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha contribuido en los últimos años en una gran medida por una mejor comprensión de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido el objeto de un amplio estudio es las proteína quinasas.

Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una diversidad de procedimientos de transducción de señales dentro de la célula (véase Hardie, G y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995). Se cree que las proteína quinasas han evolucionado desde 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 quinasas pueden categorizarse en familias por los substratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos etc.). Se han identificado motivos de secuencia que generalmente corresponden a cada una de estas familias de quinasa (véase, por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton y col., Science 1991, 253, 407-414; Hiles y col., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz y col., Cell 1993, 73, 585-596; García-Bustos y col., EMBO J 1994, 13, 2352-2361).

En general, las proteína quinasas median la señalización intracelular realizando una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está implicado en una ruta de señalización. Estos acontecimientos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de activación/inactivación que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos acontecimientos de fosforilación finalmente se desencadenan en respuesta a una diversidad de estímulos extracelulares y otros estímulos. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen señales de estrés químico y ambiental (por ejemplo, shock, golpe de calor, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), citoxinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a

una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de glucosa, control de la síntesis de proteínas, supervivencia y regulación del ciclo celular.

5 Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anómalas desencadenadas por acontecimientos mediados por proteína quinasas como se ha descrito anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergia y  
10 asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Por consiguiente, se ha realizado un esfuerzo sustancial en la química médica para encontrar inhibidores de proteína quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

Las quinasas tipo Polo (Plk) pertenecen a una familia de serina/treonina quinasas que están muy conservadas entre las especies, que varían desde las levaduras hasta el ser  
15 humano (recapitulado en Lowery DM y col., Oncogene 2005, 24; 248-259). Las quinasas Plk tienen múltiples papeles en el ciclo celular, incluyendo el control de la entrada y la progresión a través de la mitosis.

La Plk1 es la mejor caracterizada de los miembros de la familia Plk. La Plk1 se expresa ampliamente y es la más abundante en tejidos con un alto índice mitótico. Los niveles proteicos  
20 de Plk1 se elevan y alcanzan un máximo en la mitosis (Hamanaka, R y col., J Biol Chem 1995, 270, 21086-21091). Todos los sustratos descritos de Plk1 son moléculas que se sabe que regulan la entrada y la progresión a través de la mitosis, e incluyen CDC25C, ciclina B, p53, APC, BRCA2 y el proteasoma. La Plk1 está regulada por incremento en múltiples tipos de cáncer y los niveles de expresión se correlacionan con la gravedad de la enfermedad  
25 (Macmillan, JC y col., Ann Surg Oncol 2001, 8, 729-740). Plk1 es un oncogén y puede transformar células NIH-3T3 (Smith, MR y col., Biochem Biophys Res Commun 1997, 234, 397-405). La reducción del nivel o la inhibición de Plk1 por ARNic, secuencias antisentido, microinyección de anticuerpos, o transfección de una construcción dominante negativa de Plk1 en células, reduce la proliferación y la viabilidad de células tumorales *in vitro* (Guan, R y col.,  
30 Cancer Res 2005, 65, 2698-2704; Liu, X y col., Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100, 5789-5794, Fan, Y y col., World J Gastroenterol 2005, 11, 4596-4599; Lane, HA y col., J Cell Biol 1996, 135, 1701-1713). Las células tumorales en las que se ha reducido el nivel de Plk1 tienen puntos de control del huso mitótico activados y defectos en la formación del huso mitótico, en el alineamiento de cromosomas y en la separación y citocinesis. Se ha notificado que la  
35 pérdida de viabilidad es el resultado de una inducción de apoptosis. Por el contrario, se ha

notificado que las células normales mantienen la viabilidad tras la reducción del nivel de Plk1. La reducción de la expresión (knock down) *in vivo* de Plk1 por ARNic o el uso de construcciones dominantes negativas conducen a una inhibición del crecimiento o regresión de tumores en modelos de xenoinjerto.

5           La Plk2 se expresa principalmente durante la fase G1 del ciclo celular y se localiza en el centrosoma en células en interfase. Los ratones knockout para Plk2 se desarrollan normalmente, son fértiles y tienen tasas de supervivencia normales, pero son aproximadamente un 20% más pequeños que los ratones de tipo silvestre. Las células de los animales knockout progresan a través del ciclo celular más lentamente que en ratones  
10 normales (Ma, S y col., Mol Cell Biol 2003, 23, 6936-6943). La reducción del nivel de Plk2 por ARNic o la introducción por transfección de mutantes con quinasa inactiva en las células bloqueaba la duplicación de los centriolos. La regulación negativa de Plk2 también sensibiliza a las células tumorales al taxol y promueve la catástrofe mitótica, en parte por la supresión de la respuesta de p53 (Burns TF y col., Mol Cell Biol 2003, 23, 5556-5571).

15           La Plk3 se expresa a lo largo de todo el ciclo celular y aumenta desde la fase G1 hasta la mitosis. La expresión está regulada positivamente en tumores de ovario de alta proliferación y cáncer de mama y está asociada con un pronóstico peor (Weichert, W y col., Br J Cancer 2004, 90, 815-821; Weichert, W y col., Virchows Arch 2005, 446, 442-450). Además de la regulación de la mitosis, se cree que la Plk3 está implicada en la fragmentación del aparato de  
20 Golgi durante el ciclo celular y en la respuesta a las lesiones del ADN. Se notifica que la inhibición de la Plk3 por expresión dominante negativa promueve la apoptosis independiente de p53 después de las lesiones del ADN y reprime la formación de colonias por células tumorales (Li, Z y col., J Biol Chem 2005, 280, 16843-16850).

          La Plk4 es estructuralmente más diversa que los otros miembros de la familia Plk. La  
25 reducción del nivel de esta quinasa produce apoptosis en células cancerosas (Li, J y col., Neoplasia 2005, 7, 312-323). Los ratones knockout para Plk4 se detienen en E7.5 con una alta fracción de células en mitosis y cromosomas segregados parcialmente (Hudson, JW y col., Current Biology 2001, 11, 441-446).

          En el crecimiento, proliferación y supervivencia de células tumorales se han implicado  
30 moléculas de la familia de las proteína quinasas. Por consiguiente, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas. Las pruebas que implican a las quinasas Plk como esenciales para la división celular son sólidas. El bloqueo del ciclo celular es un enfoque validado clínicamente para inhibir la proliferación y viabilidad de células tumorales. Por lo tanto, sería deseable desarrollar compuestos que fueran útiles como  
35 inhibidores de la familia Plk de proteína quinasas (por ejemplo, Plk1, Plk2, Plk3 y Plk4), que

inhibieran la proliferación y redujeran la viabilidad de células tumorales, particularmente porque hay una fuerte necesidad médica de desarrollar nuevos tratamientos para cánceres, incluyendo tratamientos que se administren por vía oral.

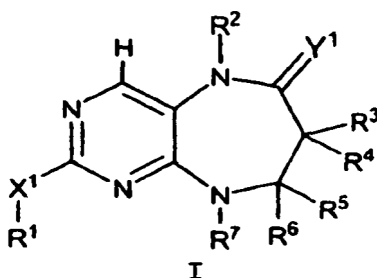
#### SUMARIO DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como inhibidores de proteína quinasas. En algunas realizaciones, estos compuestos son útiles como inhibidores de proteína quinasas PLK; en algunas realizaciones, como inhibidores de proteína quinasas PLK1. Estos compuestos tienen la fórmula I, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar o prevenir una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo, pero sin limitación, una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa o hiperproliferativa, una enfermedad neurodegenerativa, o una enfermedad mediada inmunológicamente. Los compuestos proporcionados por la presente invención también son útiles para el estudio de quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



en la que

X¹ es un enlace, O, NR⁸, S, SO o SO₂;

Y¹ es O o NR⁹;

R¹ es H, alifático C₁-₁₀, cicloalifático C₃-₁₀, arilo C₆-₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 3-10 miembros; estando dicho R¹ opcionalmente sustituido con 0-5 J¹; con la condición de que cuando X¹ es un enlace, R¹ no sea H;

R² es H, alifático C₁-₁₀, -(cicloalifático C₁-₁₀)-(cicloalifático C₃-₁₀), cicloalifático C₃-₈, haloalifático C₁-₄; estando dicho R² opcionalmente sustituido con 0-4 J²;

|    |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | cada R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> y R <sup>6</sup> | es independientemente H, alifático C <sub>1-10</sub> , cicloalifático C <sub>3-10</sub> , arilo C <sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5-10 miembros; en los que cada R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> y R <sup>6</sup> está opcional e independientemente sustituido con 0-5 J <sup>3</sup> , J <sup>4</sup> , J <sup>5</sup> y J <sup>6</sup> , respectivamente; y                                                                                          |
| 5  | R <sup>7</sup>                                                         | es H, C(O)R, C(O)OR o C(O)NRR', alifático C <sub>1-10</sub> , cicloalifático C <sub>3-10</sub> , arilo C <sub>6-10</sub> , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -(alifático C <sub>1-6</sub> )-(cicloalifático C <sub>3-10</sub> ), -(alifático C <sub>1-6</sub> )-(arilo C <sub>6-10</sub> ), o -(alifático C <sub>1-6</sub> )-(heteroarilo de 5-10 miembros); estando dicho R <sup>7</sup> opcionalmente sustituido con 0-5 J <sup>7</sup> ; o |
| 10 | R <sup>3</sup>                                                         | y R <sup>4</sup> , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> opcionalmente sustituido con 0-4 J <sup>34</sup> ;                                                                                     |
| 15 | R <sup>5</sup>                                                         | y R <sup>6</sup> , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por R <sup>5</sup> y R <sup>6</sup> opcionalmente sustituido con 0-4 J <sup>56</sup> ;                                                                                     |
| 20 | R <sup>3</sup> y                                                       | R <sup>5</sup> , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por R <sup>3</sup> y R <sup>5</sup> opcionalmente sustituido con 0-4 J <sup>35</sup> ;                                                                                  |
| 25 | R <sup>3</sup> y R <sup>7</sup> ,                                      | junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por R <sup>3</sup> y R <sup>7</sup> opcionalmente sustituido con 0-4 J <sup>37</sup> ;                                                                                                              |
| 30 | R <sup>5</sup> y R <sup>7</sup> ,                                      | junto con los átomos a los que están unidos, forman                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 35 |                                                                        | opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|    |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                        | insaturado, de 3-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por R <sup>5</sup> y R <sup>7</sup> opcionalmente sustituido con 0-4 J <sup>57</sup> ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 5  | R <sup>8</sup>                                                         | es H, alifático C <sub>1-6</sub> , cicloalifático C <sub>3-8</sub> , C(O)R, C(O)OR o C(O)NRR';                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|    | R <sup>9</sup>                                                         | es H o alifático C <sub>1-6</sub> sin sustituir; o R <sup>2</sup> y R <sup>9</sup> , junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, aromático o no aromático, de 5-8 miembros, que                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 10 |                                                                        | contiene 2-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por R <sup>2</sup> y R <sup>9</sup> opcionalmente sustituido con 0-4 J <sup>29</sup> ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    | cada J <sup>1</sup>                                                    | es independientemente haloalquilo C <sub>1-6</sub> , halo, NO <sub>2</sub> , CN, Q o -Z-Q; o dos J <sup>1</sup> tomados juntos pueden formar opcionalmente =O;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 15 | Z es                                                                   | alifático C <sub>1-6</sub> opcionalmente reemplazado por 0-3 presencias de -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, =C(=NR)-, -C(=NOR)-, -SO- o -SO <sub>2</sub> -; estando cada Z opcionalmente sustituido con 0-2 J <sup>Z</sup> ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|    | Q es                                                                   | H; alifático C <sub>1-6</sub> ; un anillo monocíclico, aromático o no aromático, de 3-8 miembros, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; o un sistema de anillos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 20 |                                                                        | bicíclico, aromático o no aromático, de 8-12 miembros, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; cada Q está opcionalmente sustituido con 0-5 J <sup>Q</sup> ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|    | cada J <sup>2</sup>                                                    | es halo o haloalifático C <sub>1-4</sub> ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 25 | cada J <sup>3</sup> , J <sup>4</sup> , J <sup>5</sup> y J <sup>6</sup> | es independientemente alifático C <sub>1-6</sub> , cicloalifático C <sub>3-6</sub> , o -(alquil C <sub>1-4</sub> ) <sub>n</sub> -V <sup>1</sup> ; en el que                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|    |                                                                        | n es 0 ó 1;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|    |                                                                        | V <sup>1</sup> es halo(alifático C <sub>1-4</sub> ), -O(haloalifático C <sub>1-4</sub> ), halo, NO <sub>2</sub> , CN, OH, OR", SH, SR", NH <sub>2</sub> , NHR", N(R") <sub>2</sub> , COH, COR", CO <sub>2</sub> H, CO <sub>2</sub> R", CONH <sub>2</sub> , CON-HR", CONR" <sub>2</sub> , OCOR", OCONH <sub>2</sub> , OCONHR", OCON(R") <sub>2</sub> , NHCOR", NR"COR", NHCO <sub>2</sub> R", NR"CO <sub>2</sub> R", NHCO <sub>2</sub> H, NR"CO <sub>2</sub> H, NHCONH <sub>2</sub> , NH-CONHR", NHCON(R") <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHR", SO <sub>2</sub> N(R") <sub>2</sub> , NHSO <sub>2</sub> R", NR"SO <sub>2</sub> R"; |
| 30 |                                                                        | o V <sup>1</sup> es un grupo cíclico seleccionado entre cicloalifático C <sub>3-6</sub> , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 3-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 35 |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

- miembros; estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con 0-3 J<sup>V</sup>; R" es alifático C<sub>1-4</sub> sin sustituir; o dos de los mismos J<sup>3</sup>, J<sup>4</sup>, J<sup>5</sup>, o J<sup>6</sup>, unidos al mismo átomo, pueden formar juntos opcionalmente =O;
- 5 cada J<sup>Z</sup> y J<sup>V</sup> es independientemente halo, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>);
- 10 cada J<sup>Q</sup>, J<sup>7</sup>, J<sup>29</sup>, J<sup>34</sup>, J<sup>56</sup>, J<sup>35</sup>, J<sup>37</sup> y J<sup>57</sup> es independientemente M o -Y-M;
- 10 cada Y es independientemente un alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir opcionalmente reemplazado por 0-3 presencias de -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;
- 15 cada M es independientemente H, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), heterociclilo de 3-6 miembros, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OR', SH, SR', NH<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, COH, COR', CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, OCOR', OCONH, OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, NHCOR', NR'COR', NHCO<sub>2</sub>R', NR'CO<sub>2</sub>R', NHCO<sub>2</sub>H, NR'CO<sub>2</sub>H, NHCONH<sub>2</sub>, NH-CONHR', NHCON(R')<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R' o NR'SO<sub>2</sub>R';
- 20 R es H o alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir;
- R' es alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir; o dos grupos R', junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, sin sustituir, que tiene
- 25 0-1 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

En una realización, R<sup>1</sup> es H, alifático C<sub>1-10</sub>, cicloalifático C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 3-10 miembros; estando dicho R<sup>1</sup> opcionalmente sustituido con 0-5 J<sup>1</sup>; con la condición de que cuando X<sup>1</sup> es un enlace, R<sup>1</sup> no sea H; y las otras variables son como se definen en el presente documento.

30

En otra realización, R<sup>7</sup> es H, C(O)R, C(O)OR o C(O)NRR', alifático C<sub>1-10</sub>, cicloalifático C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -(alifático C<sub>1-6</sub>)-(cicloalifático C<sub>3-10</sub>), -(alifático C<sub>1-6</sub>)-(arilo C<sub>6-10</sub>), -(alifático C<sub>1-6</sub>)-(heteroarilo de 5-10 miembros), o -(alifático C<sub>1-6</sub>)-(heterociclilo de 3-6 miembros); estando dicho R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido

35 con 0-5 J<sup>7</sup>; y las otras variables son como se definen en el presente documento.

En otra realización, Q es H; alifático C<sub>1-6</sub>; un anillo monocíclico, aromático o no aromático, de 3-8 miembros, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; o un sistema de anillos bicíclico, aromático o no aromático, de 7-12 miembros, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; cada Q está  
5 opcionalmente sustituido con 0-5 J<sup>Q</sup>; y las otras variables son como se definen en el presente documento.

En otra realización, cada M es independientemente H, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O (haloalifático C<sub>1-4</sub>), heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OR', SH, SR', NH, NHR', N(R')<sub>2</sub>, COH, COR', CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R', CONH<sub>2</sub>, CONHR',  
10 CONR'<sub>2</sub>, OCOR', OCONH, OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, NHCOR', NR' COR', NHCO<sub>2</sub>R', NR'CO<sub>2</sub>R', NHCONH, NR'CO<sub>2</sub>H, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONHR', NHCON(R')<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R' o NR'SO<sub>2</sub>R', o dos M tomados juntos pueden formar opcionalmente =O; y las otras variables son como se definen en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención incluyen los que se han descrito  
15 generalmente antes, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies desveladas en el presente documento. Como se usan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Para los propósitos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>a</sup> Ed. Además, los  
20 principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>a</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley y Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia.

Como se describe en el presente documento, un intervalo numérico especificado de  
25 átomos incluye cualquier número entero incluido dentro del mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene 1-4 átomos puede tener 1, 2, 3 ó 4 átomos.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado de forma general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases y especies particulares  
30 de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", esté o no precedido por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición  
35 sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar

sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

5 El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección, recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se  
10 mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo, sustituida o sin sustituir, de cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades  
15 de insaturación, y que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula.

A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de  
20 carbono alifáticos, y todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo.

25 El término "cicloalifático" (o "carbociclo", "carbociclilo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C3-C8 monocíclico o a un hidrocarburo C8-C12 bicíclico o a un hidrocarburo C7-C12 bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual en dicho anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Los  
30 grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ciclohexilo, ciclopropenilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, no aromáticos, en  
35 los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente.

En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros en el anillo, en el que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros por anillo. En algunas realizaciones, hay 1-4 heteroátomos en un sistema de anillos.

Los heterociclos adecuados incluyen, pero sin limitación, 3-1H-benzoimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzoimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranoílo, 3-tetrahidrofuranoílo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Los grupos cíclicos, (por ejemplo, cicloalifáticos y heterociclos), pueden estar linealmente condensados, puenteados, o ser espirocíclicos.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "no aromático", como se usa en el presente documento, describe anillos que están saturados o parcialmente insaturados.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Las expresiones "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br, o I.

El término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros por anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros por

anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo arilo".

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor, como en "heteroarilquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros por anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros por anillo. En algunas realizaciones, hay 1-4 heteroátomos en un sistema de anillos. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático". Los anillos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitación, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, benzoimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) y isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

Los términos "grupo de protección" y "grupo protector, como se usan en el presente documento, son indiferentes y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene uno o más, o preferentemente todas, de las siguientes características: a) se añade selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que se producen en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) puede retirarse selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan al grupo funcional desprotegido regenerado. Como se entenderá por un experto en la materia, en algunos casos, los reactivos no atacan a otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Los grupos protectores ejemplares se detallan en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley y Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro), cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia. La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos a nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos

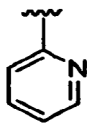
protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características explicadas anteriormente, y ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley y Sons, Nueva York: 1999, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia.

En algunas realizaciones, un alquilo o una cadena alifática puede estar opcionalmente reemplazada por otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad metileno del alquilo o de la cadena alifática está opcionalmente reemplazada por dicho otro átomo o grupo. Los ejemplos de dichos átomos o grupos incluirían, pero sin limitación, -NR-, -O-, -C(O)-, -C(=N-CN)-, -C(=NR)-, -C(=NOR)-, -S-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-. Estos átomos o grupos pueden combinarse para formar grupos más grandes. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, -OC(O)-, -C(O)CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR- y -NRSO<sub>2</sub>NR-, en los que R es como se define en el presente documento.

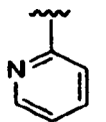
A menos que se especifique otra cosa, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales pueden producirse tanto dentro de la cadena como en cualquier extremo de la cadena; es decir, en el punto de unión y/o en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden ser adyacentes entre sí dentro de una cadena, siempre que se dé como resultado un compuesto químicamente estable. Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar completamente a todos los átomos de carbono de una cadena. Por ejemplo, un alifático C<sub>3</sub> puede estar opcionalmente reemplazado por -NR-, -C(O)- y -NR- para formar -NRC(O)NR- (una urea).

A menos que se especifique otra cosa, si el reemplazo se produce en un extremo terminal, el átomo de reemplazo está unido a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> estuviera opcionalmente reemplazado por -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales y rotacionales de la estructura). Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros con dobles enlaces (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E) se incluyen en la presente invención. Como se entenderá por un experto en la materia, un sustituyente puede rotar libremente alrededor de cualquier enlace rotatable. Por ejemplo, un sustituyente representado como



también representa



Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, geométricas, conformacionales o rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que se diferencian únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos con isótopos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin inducir toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col., describe sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorpora en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos. Las sales de adición de ácidos pueden prepararse 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico

adecuado y 2) aislando la sal formada de esta manera.

Son ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales obtenidas a partir de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y de  $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$ . La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contiene nitrógeno de los compuestos desvelados en el presente documento. A través de dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Pueden prepararse sales de adición de bases 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de bases incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxicos, de amonio cuaternario y de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior-sulfonato y arilsulfonato. Pueden emplearse otros ácidos y bases, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

Se usan las siguientes abreviaturas:

|      |                                                                       |
|------|-----------------------------------------------------------------------|
| LG   | grupo saliente                                                        |
| TBTU | Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| DMSO | dimetilsulfóxido                                                      |
| DMA  | dimetilacetamida                                                      |

|    |       |                                                   |
|----|-------|---------------------------------------------------|
|    | TCA   | ácido tricloroacético                             |
|    | ATP   | adenosín trifosfato                               |
|    | DEAD  | azodicarboxilato de dietilo                       |
|    | HEPES | ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico |
| 5  | BSA   | albúmina de suero bovino                          |
|    | DTT   | ditiotreitól                                      |
|    | MOPS  | ácido 4-morfolinapropanosulfónico                 |
|    | RMN   | resonancia magnética nuclear                      |
|    | HPLC  | cromatografía líquida de alta resolución          |
| 10 | CLEM  | cromatografía líquida-espectrometría de masas     |
|    | TLC   | cromatografía de capa fina                        |
|    | Tr    | tiempo de retención                               |

En un aspecto de la presente invención,  $X^1$  es O,  $NR^8$  o S. En algunas realizaciones,  $X^1$  es  $NR^8$ . En otros aspectos,  $Y^1$  es O.

15 En otro aspecto de la presente invención,  $R^1$  es arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

En una realización,  $R^1$  es arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido, tal como fenilo.

En una realización,  $R^1$  está opcionalmente sustituido con  $J^1$ , en el que  $J^1$  es -H, -O- alquilo  $C_{1-6}$ , halo o  $-C(O)N(R)(Q)$ , en el que el R es -H.

20 En una realización,  $R^1$  está opcionalmente sustituido con  $J^1$ , en el que  $J^1$  es -H,  $-OCH_3$ , halo o  $-C(O)N(R)(Q)$ , en el que el R es -H.

En una realización,  $J^1$  es  $-OCH_3$  o  $-C(O)N(R)ZQ$ , en el que Z es alifático  $C_{1-6}$  y Q es un anillo monocíclico, aromático o no aromático, de 3-8 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; o un sistema de anillos bicíclico, aromático  
25 o no aromático, de 8-12 miembros, que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; y Q está opcionalmente sustituido con 0-5  $J^Q$ . En ciertas realizaciones, Z es alquilo  $C_{1-6}$  y en realizaciones más específicas, Z es  $-CH_2-$ .

En una realización,  $J^1$  es  $-OCH_3$  o  $-C(O)N(R)ZQ$ , en el que Z es alifático  $C_{1-6}$  y Q es un aromático de 5-6 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre O y N (por ejemplo, piridina); en el que Q está opcionalmente sustituido con 0-5  $J^Q$ . En ciertas realizaciones, Z es alquilo  $C_{1-6}$  y en realizaciones más específicas, Z es  $-CH_2-$ .  
30

En ciertas realizaciones, Z es alquilo  $C_{1-6}$  y en realizaciones más específicas, Z es  $-CH_2-$

En una realización,  $J^2$  es  $-OCH_3$  o  $-C(O)N(R)(Q)$ , en el que el R es -H y el Q es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de 3-6 miembros, un sistema de anillos bicíclico, no aromático, de 7-12  
35 miembros o un sistema de anillos bicíclico, no aromático, de 8-12 miembros, en el que cada Q

está sustituido con 0-5  $J^Q$ .

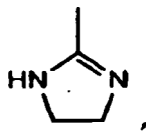
En una realización,  $J^1$  es  $-OCH_3$  o  $-C(O)N(R)(Q)$ , en el que el R es -H y el Q es cicloalquilo de 3-6 miembros, en el que cada Q está sustituido con 0-5  $J^Q$ .

En una realización,  $J^1$  es  $-OCH_3$  o  $-C(O)N(R)(Q)$ , en el que el R es -H y el Q es  
5 ciclohexilo, en el que cada Q está sustituido con 0-5  $J^Q$ .

En una realización,  $J^1$  es  $-OCH_3$  o  $-C(O)N(R)(Q)$ , en el que el R es -H y el Q es arilo  $C_{6-10}$   
10 o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; en el que cada Q está sustituido con 0-5  $J^Q$ .

En una realización,  $J^1$  es  $-OCH_3$  o  $-C(O)N(R)(Q)$ , en el que el R es -H y el Q es un  
10 anillo heterocíclico de 3-8 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; en el que cada Q está sustituido con 0-5  $J^Q$ .

En una realización,  $J^1$  es Q y Q es:



en la que Q está sustituido con 0-5  $J^Q$ .

En una realización, Q está sustituido con 0, 1 ó 2  $J^Q$ .

En una realización, cada  $J^Q$  es independientemente F, -OH, -OR' o -OC(O)R'.

En una realización, cada R' es independientemente alifático  $C_{1-6}$ , en la que el alifático es de cadena lineal.

En una realización, cada R' es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , en la que el alquilo es  
20 de cadena lineal.

En una realización, R' es  $CH_3$ .

En otro aspecto,  $R^2$  es alifático  $C_{1-10}$  opcionalmente sustituido o cicloalifático  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos,  
25 forman un anillo monocíclico, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones,  $R^3$  y  $R^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones más,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente un grupo  
30 opcionalmente sustituido seleccionado entre H, alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, cada  $R^3$  y  $R^4$  es independientemente H, alifático  $C_{1-6}$  o cicloalifático  $C_{3-8}$ . En algunas realizaciones, uno de  $R^3$  y  $R^4$  es H y el otro es alifático  $C_{1-6}$  o cicloalifático  $C_{3-8}$ .

En una realización, cada  $R^3$  y  $R^4$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-3}$  o  $R^3$  y  $R^4$ , junto

con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico, de 3-4 miembros, opcionalmente sustituido.

En una realización, uno de  $R^3$  y  $R^4$  es H y el otro es etilo o (S)-metilo.

En una realización, uno de  $R^3$  y  $R^4$  es H y el otro es (R)-metilo.

5 En una realización, cada  $R^3$  y  $R^4$  es metilo.

En una realización,  $R^3$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico, de 3-4 miembros, sin sustituir.

En una realización,  $R^3$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico, de 3 miembros, sin sustituir.

10 En una realización,  $R^5$  es H.

En una realización,  $R^6$  es H.

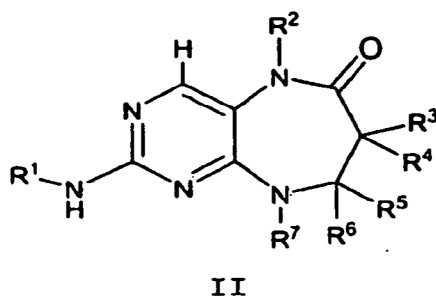
En algunas realizaciones,  $J^3$  y  $J^4$  es independientemente halo.

En otras realizaciones,  $R^5$  y  $R^7$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido.

15 En un aspecto de la presente invención,  $R^7$  es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-10 miembros. En algunos aspectos,  $R^7$  es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_3$ , fenilo, un heteroarilo de 5 miembros, 2-  
20 piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,5-piridazinilo, 3,5-pirimidilo y un heterociclilo de 3-8 miembros. En otros aspectos,  $R^7$  no es 3-amino-2,9-pirimidina.

En una realización,  $R^8$ , es H.

Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



25 en la que

$R^1$

es arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

$R^2$  es

H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático  $C_{1-10}$  y cicloalifático  $C_{3-10}$ ;

cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$

es independientemente H, alifático  $C_{1-10}$  o cicloalifático  $C_{3-10}$ ; estando cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  opcionalmente sustituido con 0-5  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$ , y  $J^6$  respectivamente; o

$R^3$  y  $R^4$ ,

junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

$R^3$  y  $R^5$ ,

junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

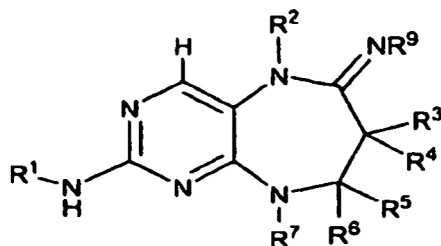
$R^5$  y  $R^7$ ,

junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

$R^2$  y  $R^9$ ,

junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros, opcionalmente sustituido.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III:



III

en la que

$R^1$

es arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

$R^2$

es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático  $C_{1-20}$  y cicloalifático  $C_{3-10}$ ;

cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$

es independientemente H, alifático  $C_{1-10}$  o cicloalifático  $C_{3-10}$ ; estando cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  opcionalmente sustituido con 0-5  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$ , y  $J^6$  respectivamente; o

$R^3$  y  $R^4$ ,

junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

$R^3$  y  $R^5$ ,

junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden

formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

$R^5$  y  $R^7$ , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

$R^2$  y  $R^9$ , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros, opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, cada  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  y  $J^6$  es independientemente alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-6}$ , o  $-(alquil\ C_{1-4})_n-V^1$ ; en el que

$n$  es 0 ó 1;

$V^1$  es halo(alifático  $C_{1-4}$ ),  $-O(haloalifático\ C_{1-4})$ , halo,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $OH$ ,  $OR''$ ,  $SH$ ,  $SR''$ ,  $NH_2$ ,  $NHR''$ ,  $N(R'')_2$ ,  $COH$ ,  $COR''$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2R''$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR''$ ,  $CONR''_2$ ,  $OCOR''$ ,  $OCONH_2$ ,  $OCONHR''$ ,  $OCON(R'')_2$ ,  $NHCOR''$ ,  $NR''COR''$ ,  $NHCO_2R''$ ,  $NR''CO_2R''$ ,  $NHCO_2H$ ,  $NR''CO_2H$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHR''$ ,  $NHCON(R'')_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR''$ ,  $SO_2N(R'')_2$ ,  $NHSO_2R''$ ,  $NR''SO_2R''$ ;

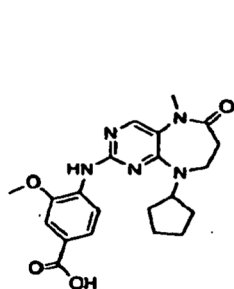
$R''$  es alifático  $C_{1-4}$  sin sustituir;

o dos de los mismos  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  o  $J^6$ , unidos al mismo átomo, pueden formar juntos opcionalmente  $=O$ .

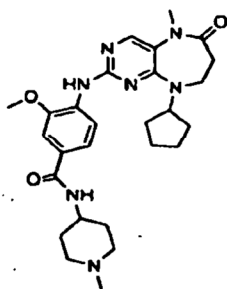
En algunas realizaciones, las variables son como se representan en las especies desveladas en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se representan en la Tabla 1.

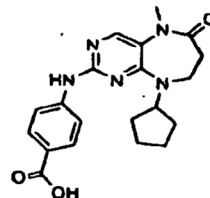
**Tabla 1**



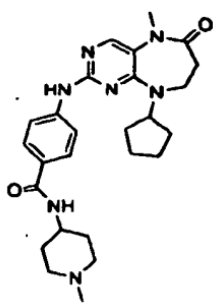
**I-1**



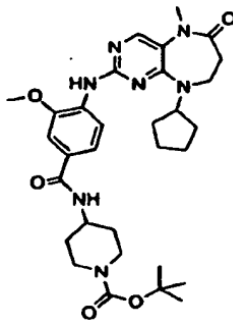
**I-2**



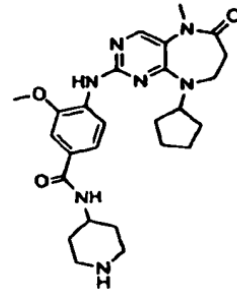
**I-3**



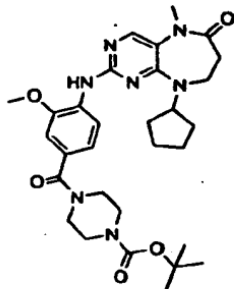
I-4



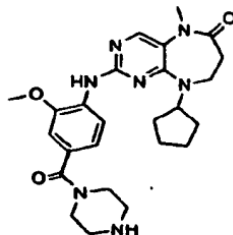
I-5



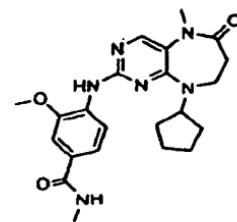
I-6



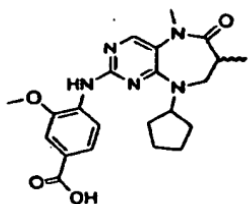
I-7



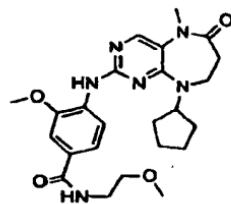
I-8



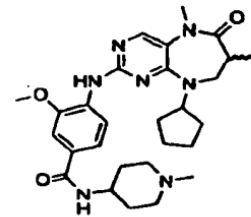
I-9



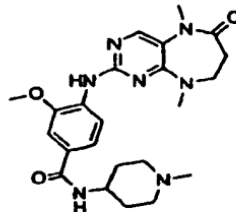
I-10



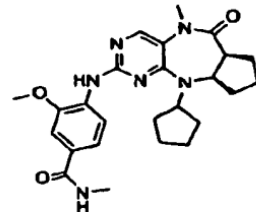
I-11



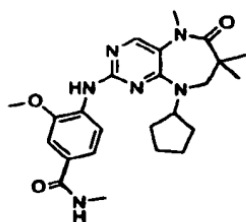
I-12



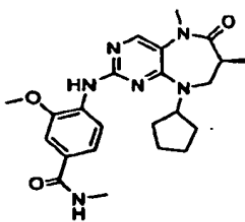
I-14



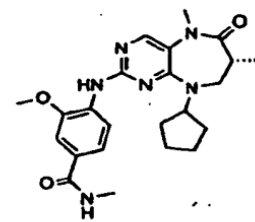
I-15



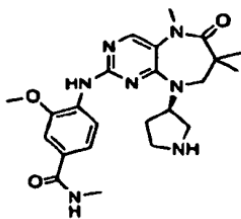
I-16



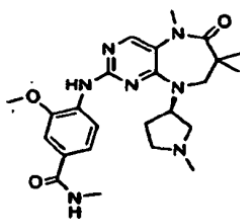
I-17



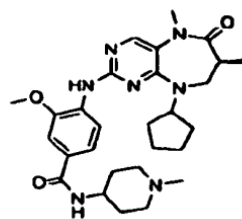
I-18



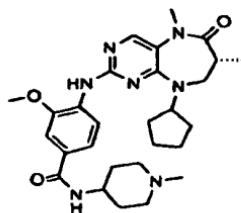
I-19



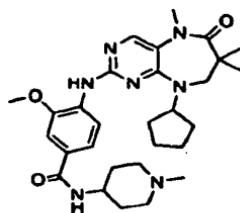
I-20



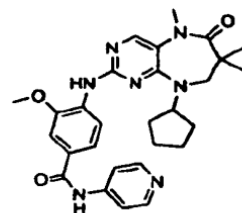
I-21



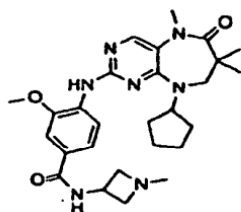
I-22



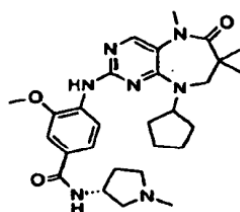
I-23



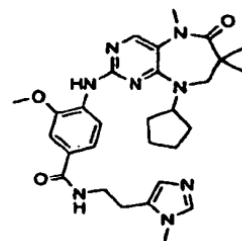
I-24



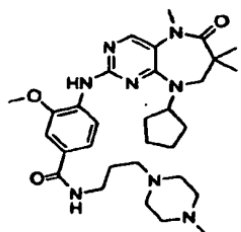
I-25



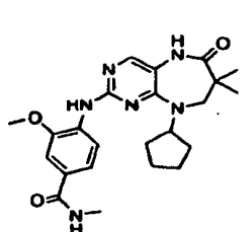
I-26



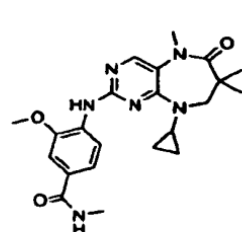
I-27



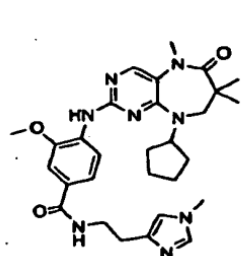
I-28



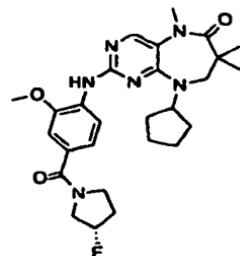
I-29



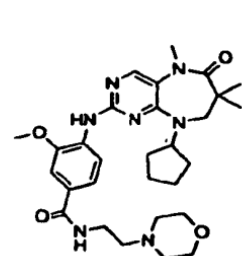
I-30



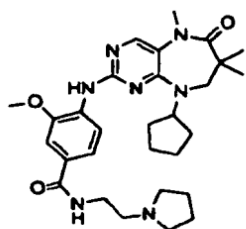
I-31



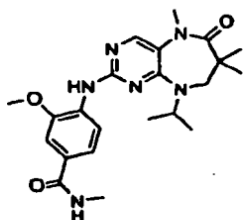
I-32



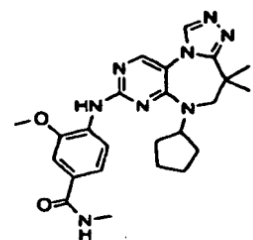
I-33



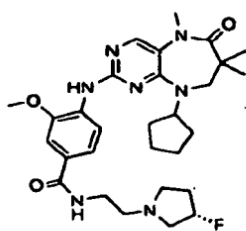
I-34



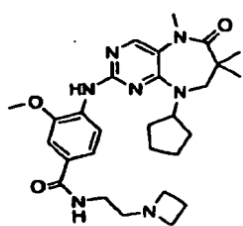
I-35



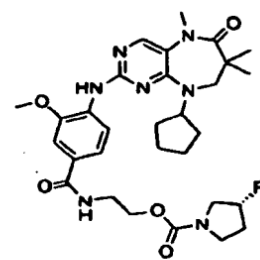
I-36



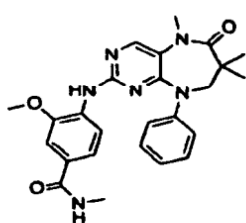
I-37



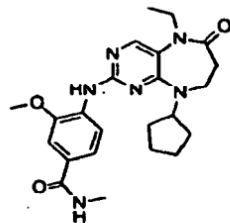
I-38



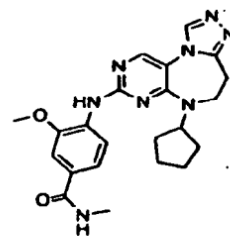
I-39



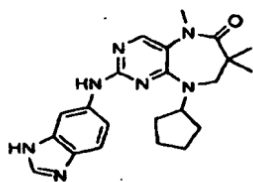
I-40



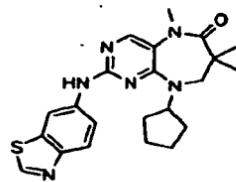
I-41



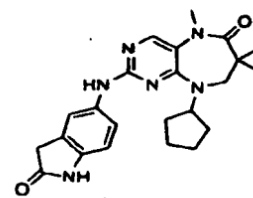
I-42



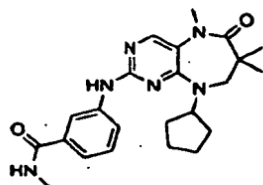
I-43



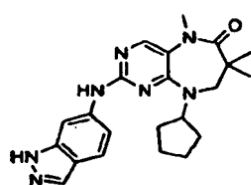
I-44



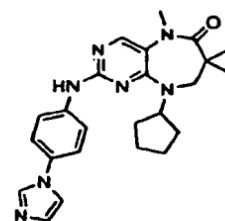
I-45



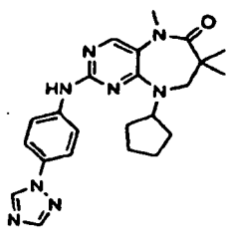
I-46



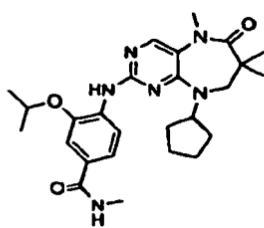
I-47



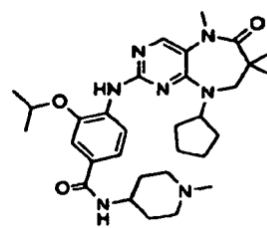
I-48



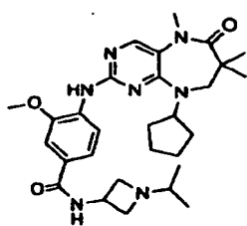
I-49



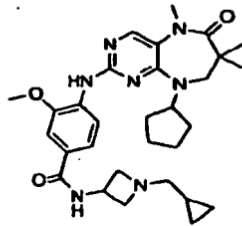
I-50



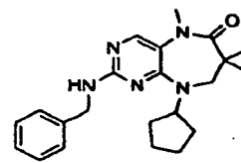
I-51



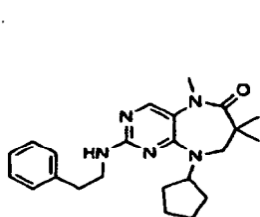
I-52



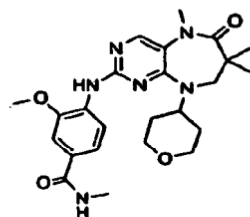
I-53



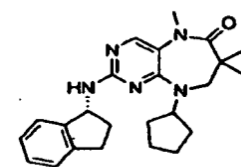
I-54



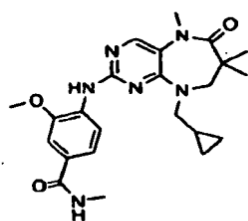
I-55



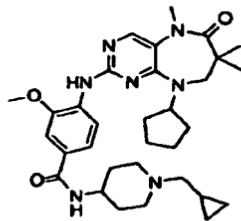
I-56



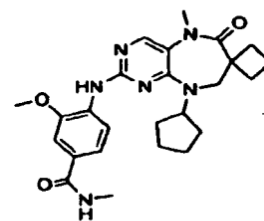
I-57



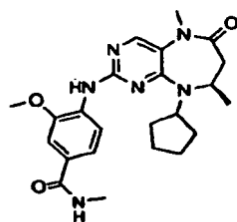
I-58



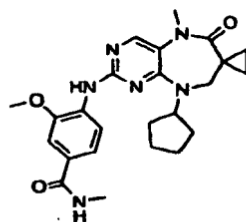
I-59



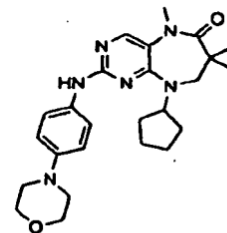
I-60



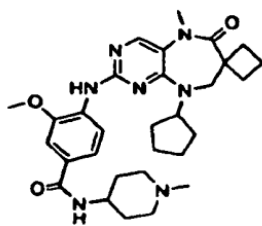
I-61



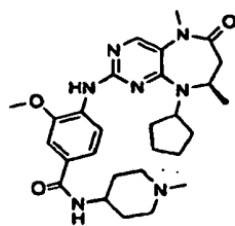
I-62



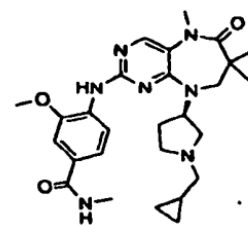
I-63



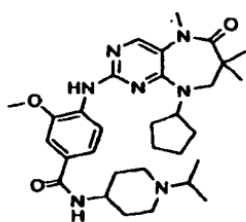
I-64



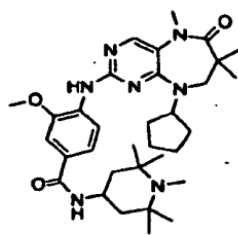
I-65



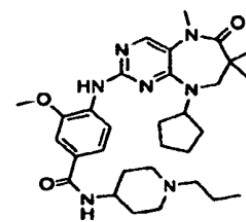
I-66



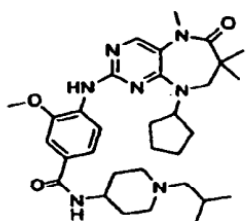
I-67



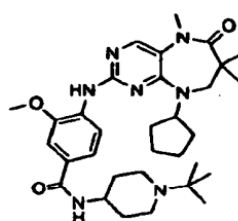
I-68



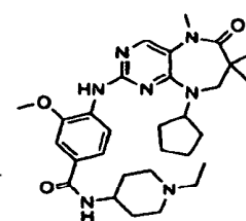
I-69



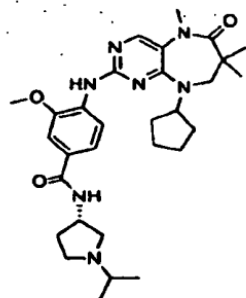
I-70



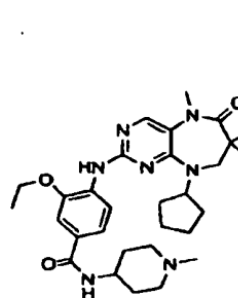
I-71



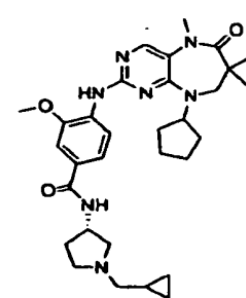
I-72



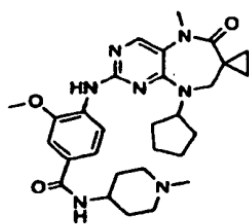
I-73



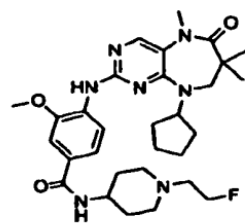
I-74



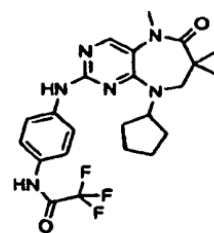
I-75



I-76

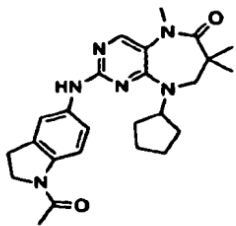


I-77

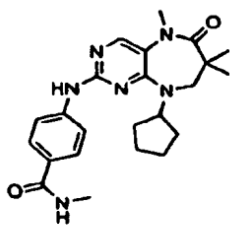


I-78

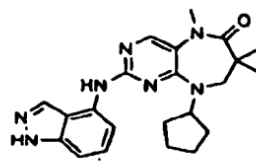
25



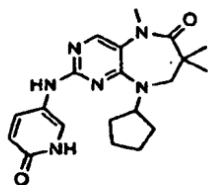
I-79



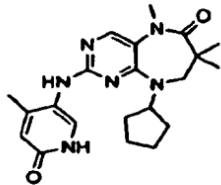
I-80



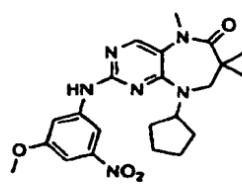
I-81



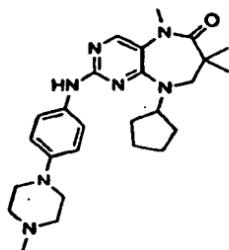
I-82



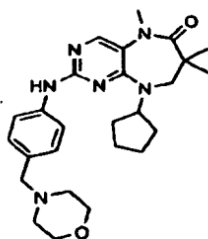
I-83



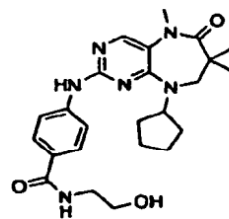
I-84



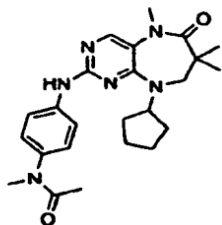
I-85



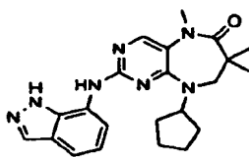
I-86



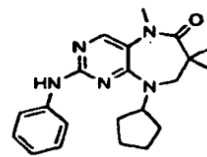
I-87



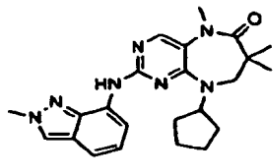
I-88



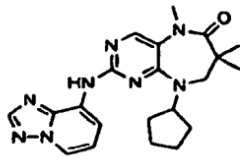
I-89



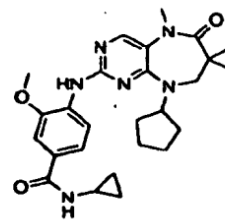
I-90



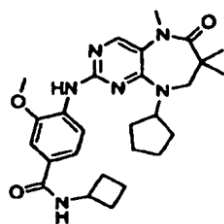
I-91



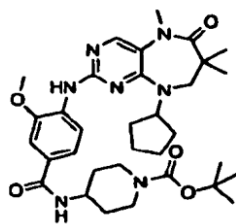
I-92



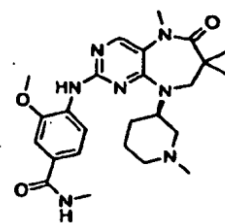
I-93



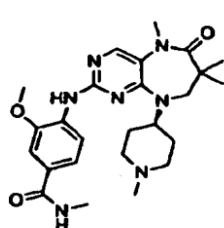
I-94



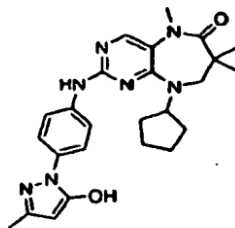
I-95



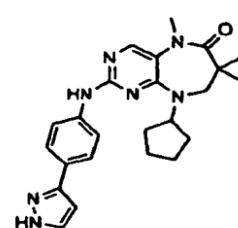
I-96



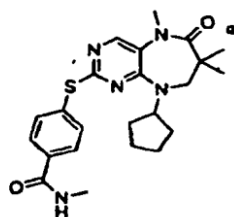
I-97



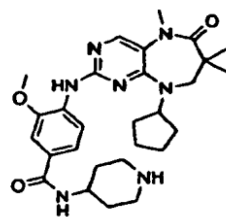
I-98



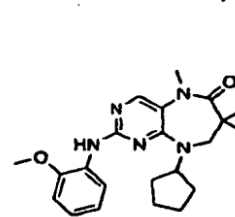
I-99



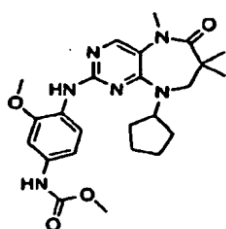
I-100



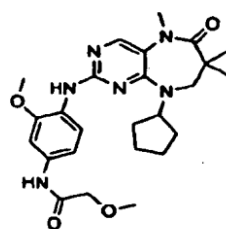
I-101



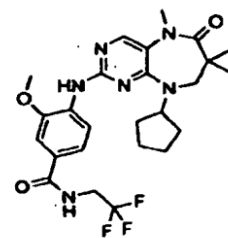
I-102



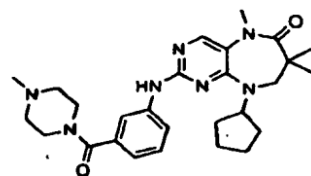
I-103



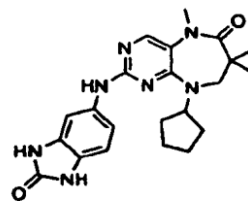
I-104



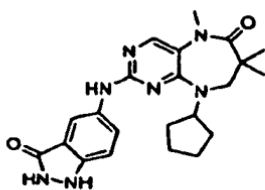
I-105



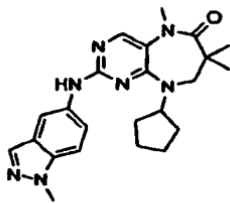
I-106



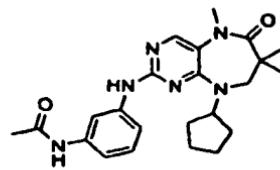
I-108



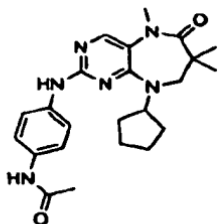
I-109



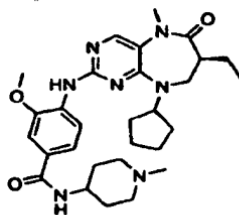
I-110



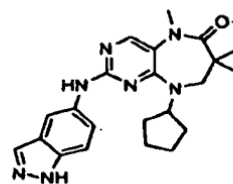
I-111



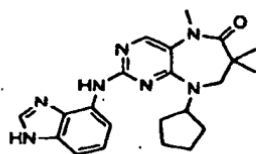
I-112



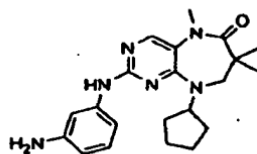
I-113



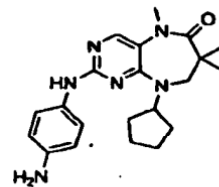
I-114



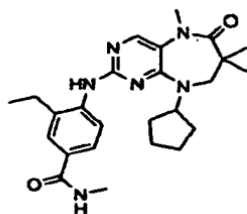
I-115



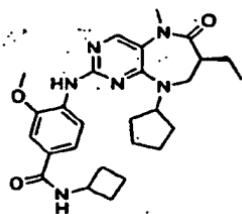
I-116



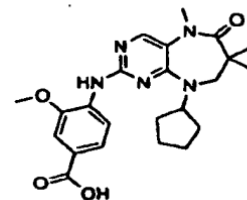
I-117



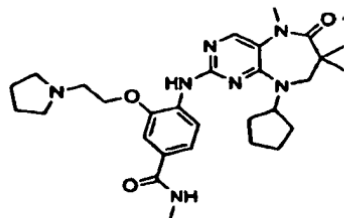
I-118



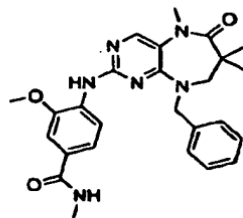
I-119



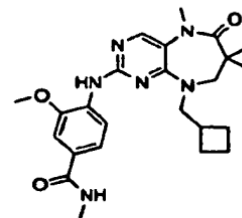
I-120



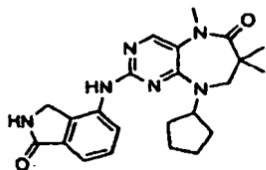
I-121



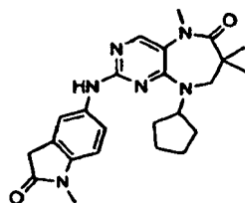
I-122



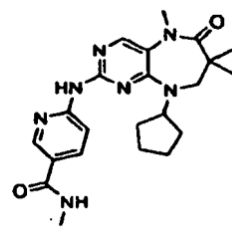
I-123



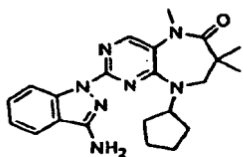
I-124



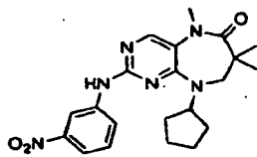
I-125



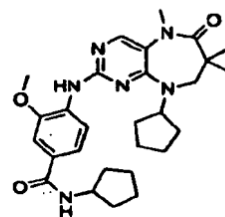
I-126



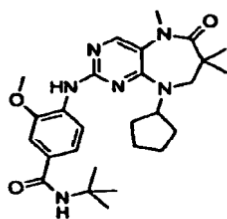
I-127



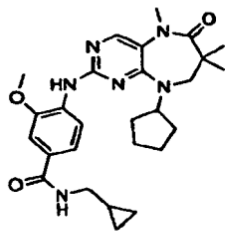
I-128



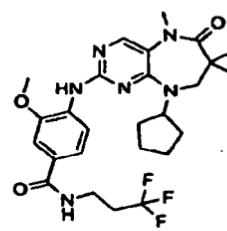
I-129



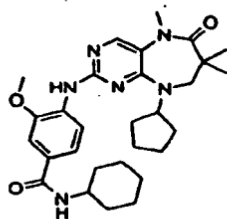
I-130



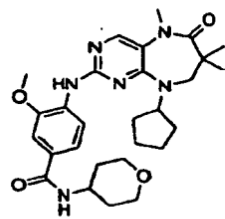
I-131



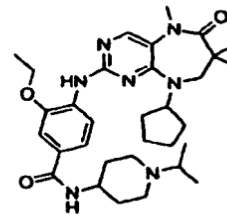
I-132



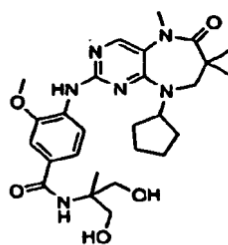
I-133



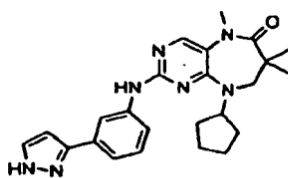
I-134



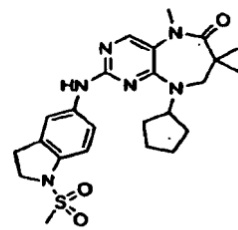
I-135



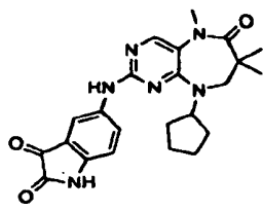
I-136



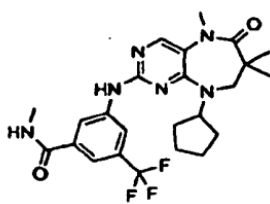
I-137



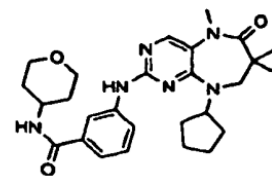
I-138



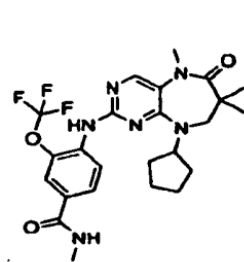
I-139



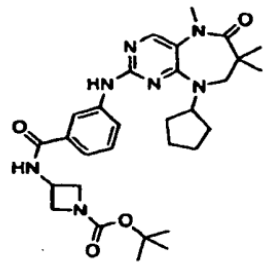
I-140



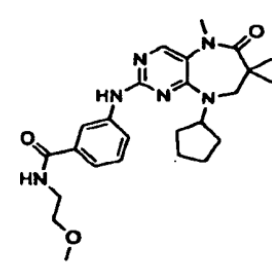
I-141



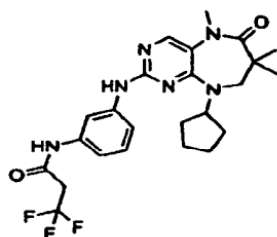
I-142



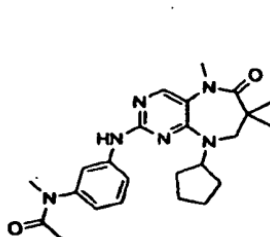
I-143



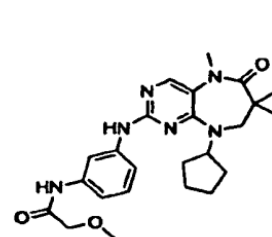
I-144



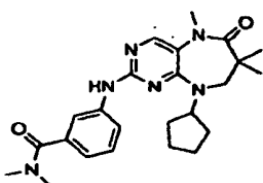
I-145



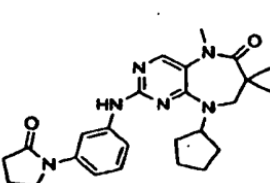
I-146



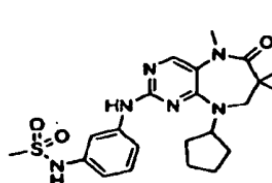
I-147



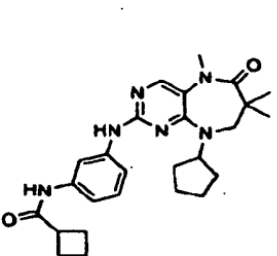
I-148



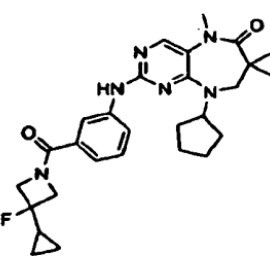
I-149



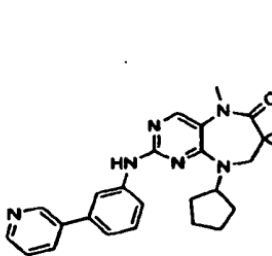
I-150



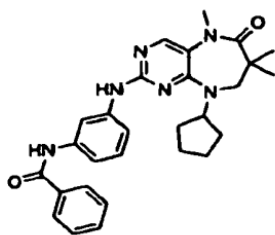
I-151



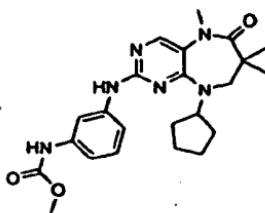
I-152



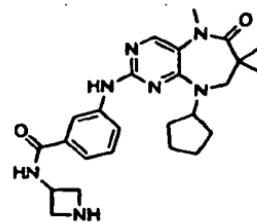
I-153



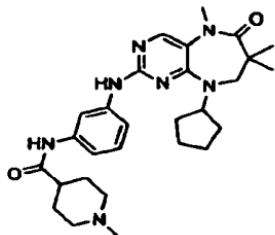
I-154



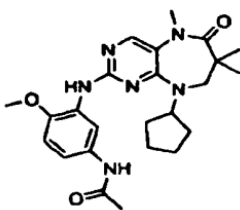
I-155



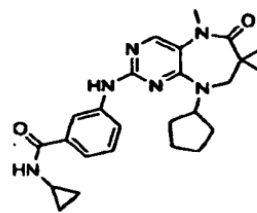
I-156



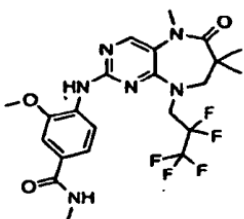
I-157



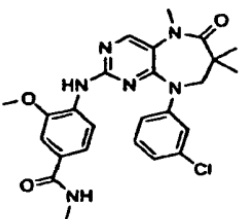
I-158



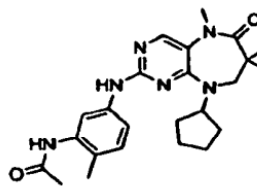
I-159



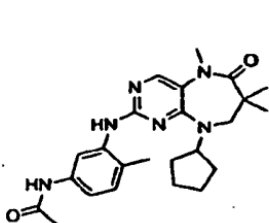
I-160



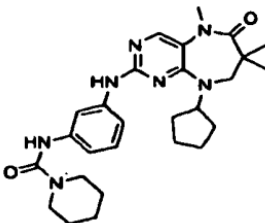
I-161



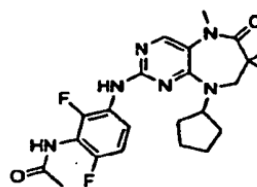
I-162



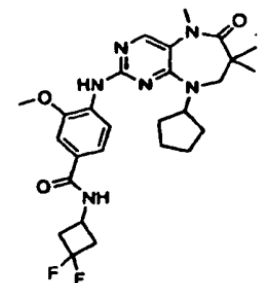
I-163



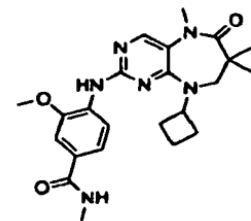
I-164



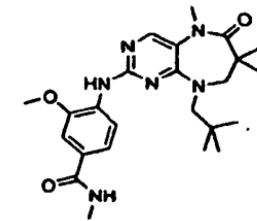
I-165



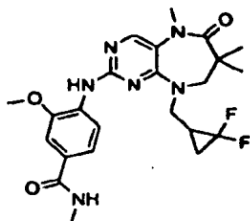
I-166



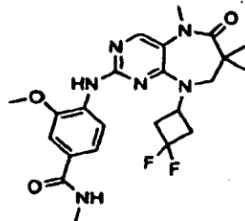
I-167



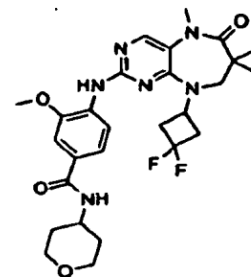
I-168



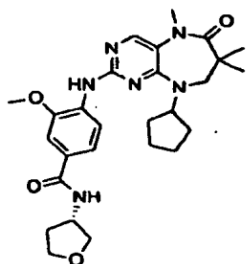
I-169



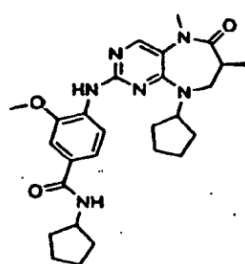
I-170



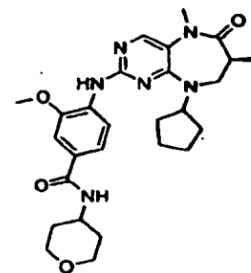
I-171



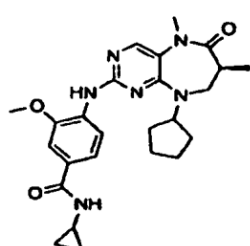
I-172



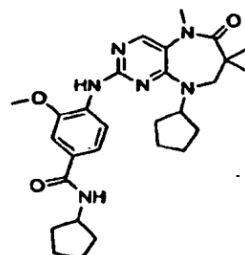
I-173



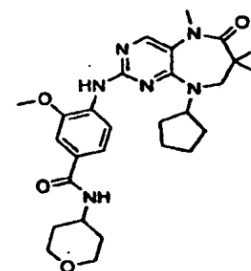
I-174



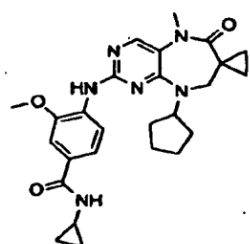
I-175



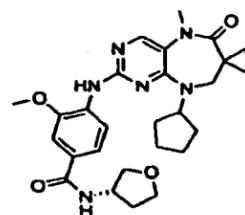
I-176



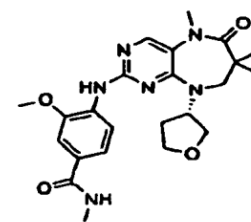
I-177



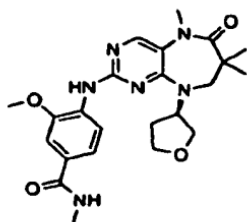
I-178



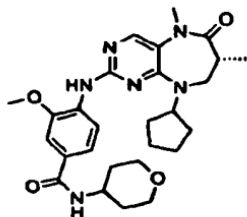
I-179



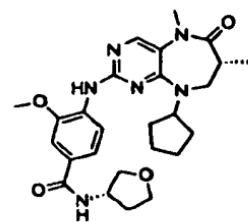
I-180



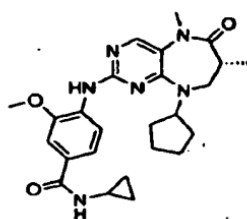
I-181



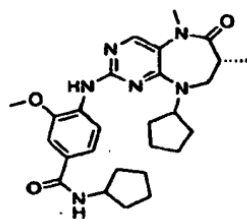
I-182



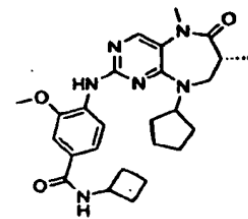
I-183



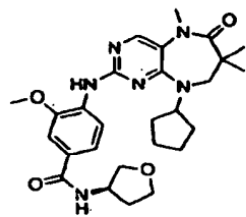
I-184



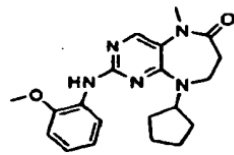
I-185



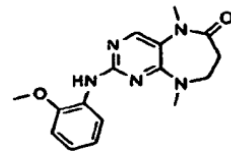
I-186



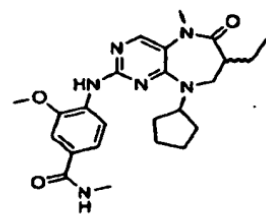
I-187



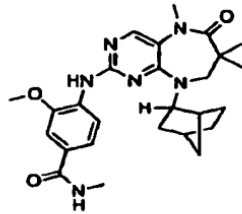
I-188



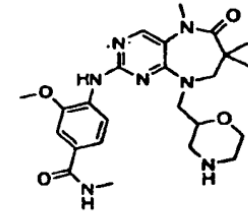
I-189



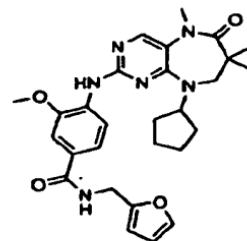
I-190



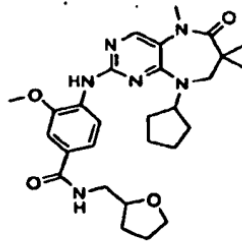
I-191



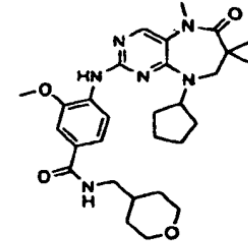
I-192



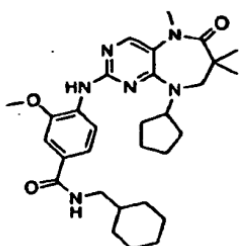
I-193



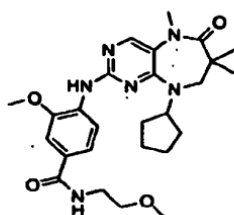
I-194



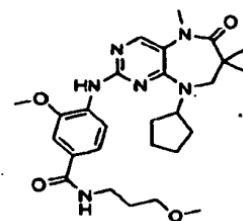
I-195



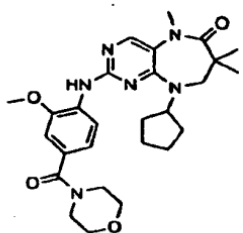
I-196



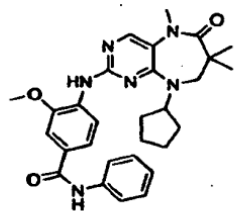
I-197



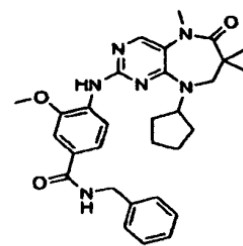
I-198



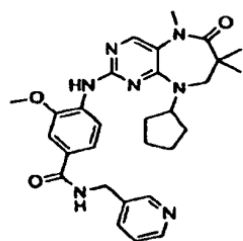
I-199



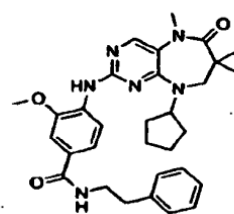
I-200



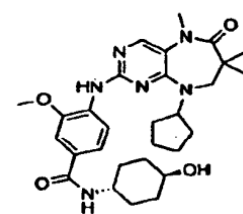
I-201



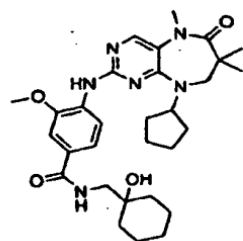
I-202



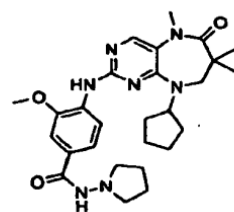
I-203



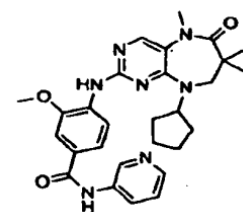
I-204



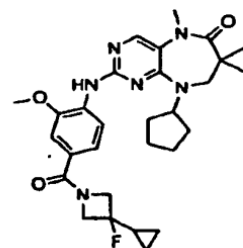
I-205



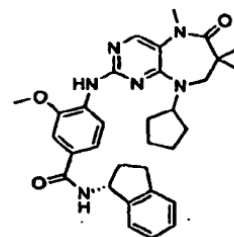
I-206



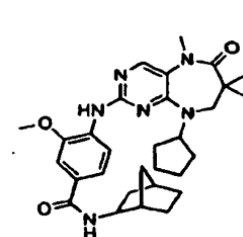
I-207



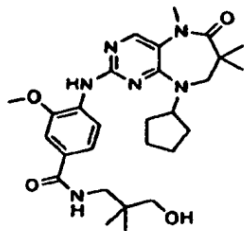
I-208



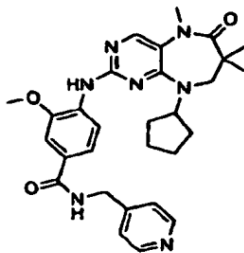
I-209



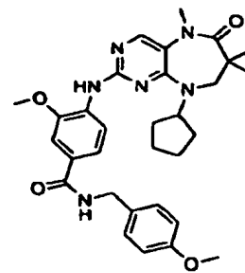
I-210



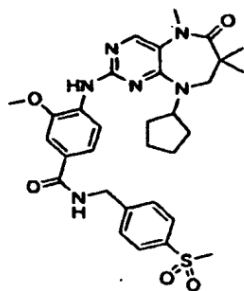
I-211



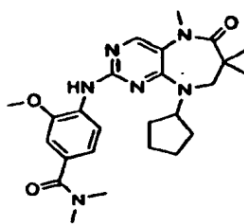
I-212



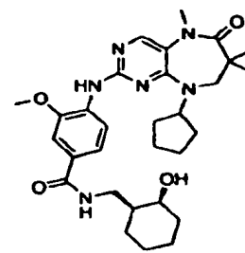
I-213



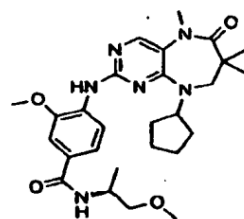
I-214



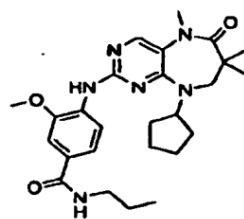
I-215



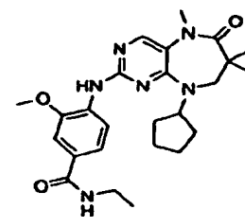
I-216



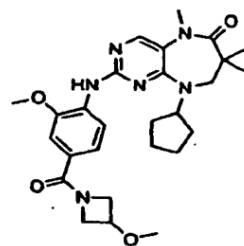
I-217



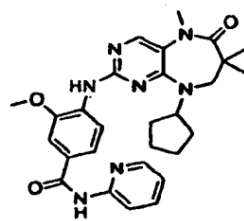
I-218



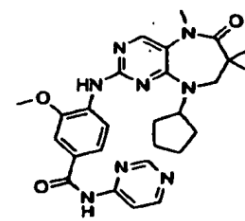
I-219



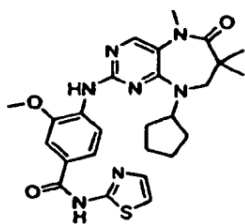
I-220



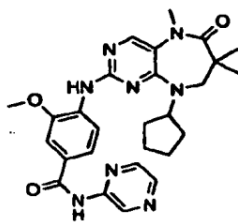
I-221



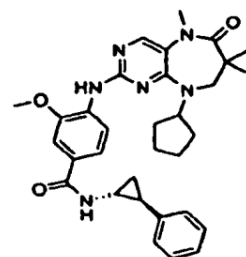
I-222



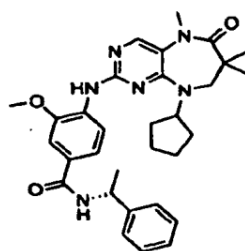
I-223



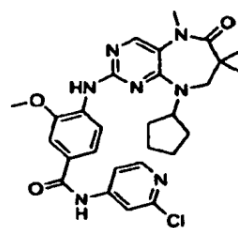
I-224



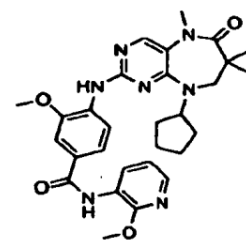
I-225



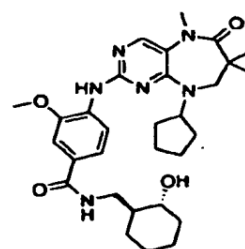
I-226



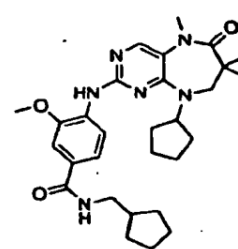
I-227



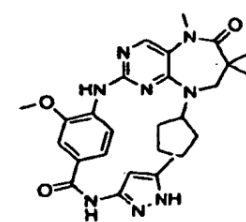
I-228



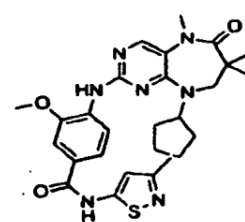
I-229



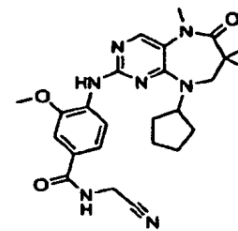
I-230



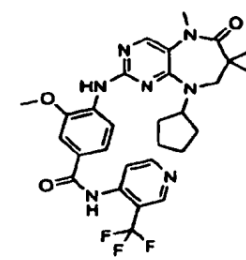
I-231



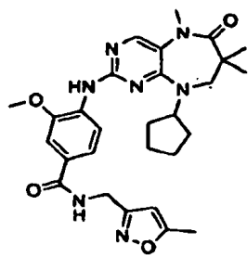
I-232



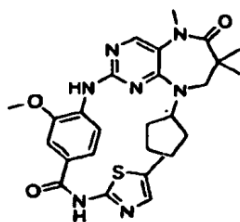
I-233



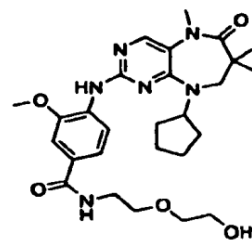
I-234



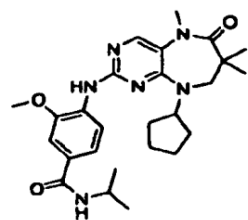
I-235



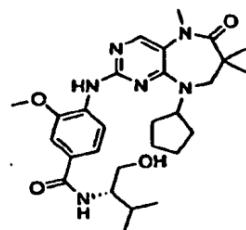
I-236



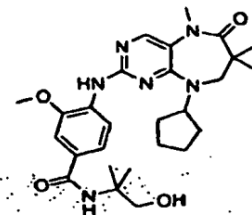
I-237



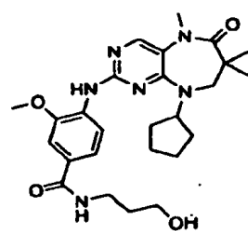
I-238



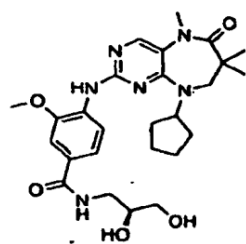
I-239



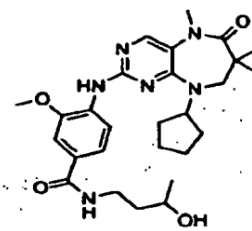
I-240



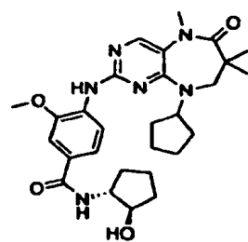
I-241



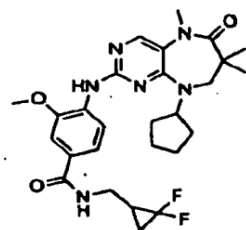
I-242



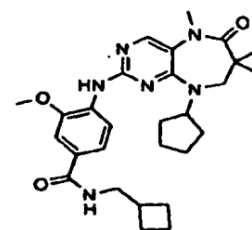
I-243



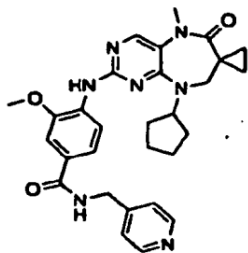
I-244



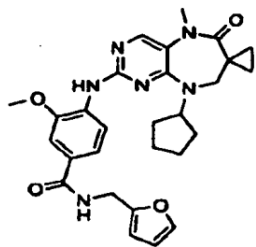
I-245



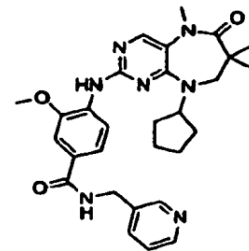
I-246



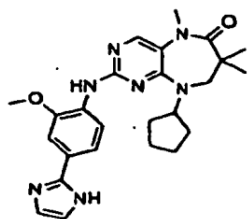
I-247



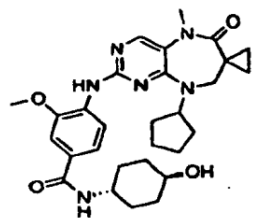
I-248



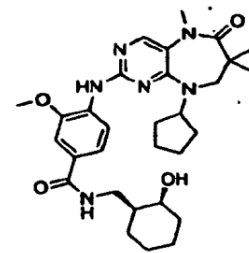
I-249



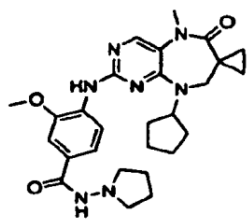
I-250



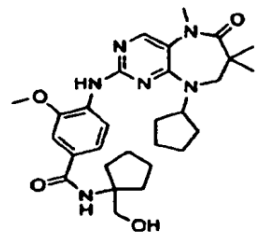
I-251



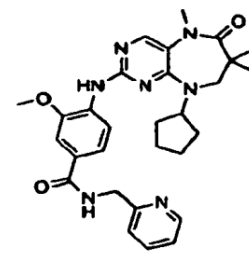
I-252



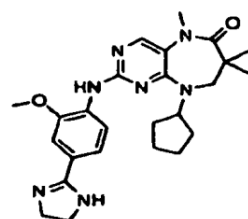
I-253



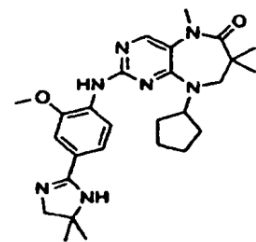
I-254



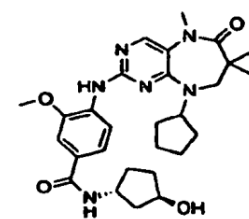
I-255



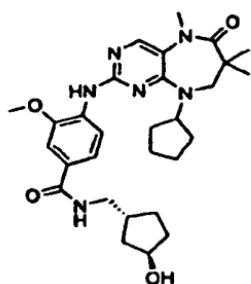
I-256



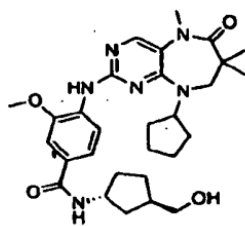
I-257



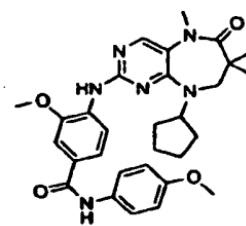
I-258



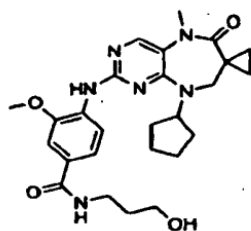
I-259



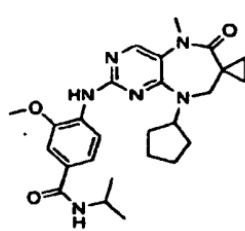
I-260



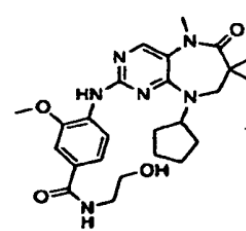
I-261



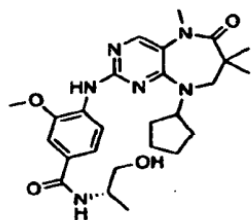
I-262



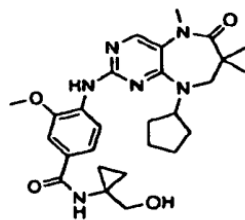
I-263



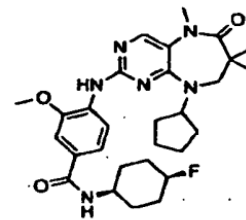
I-264



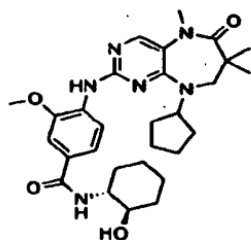
I-265



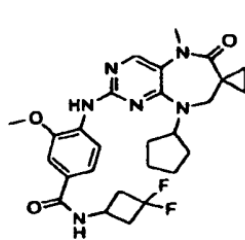
I-266



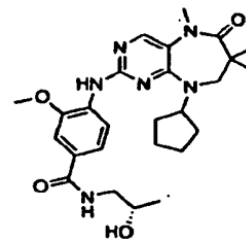
I-267



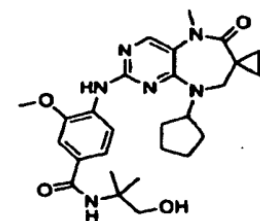
I-268



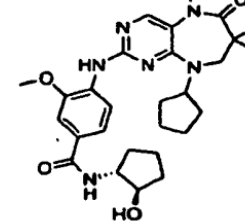
I-269



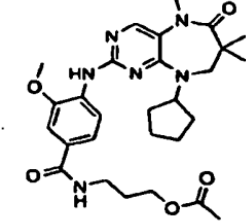
I-270



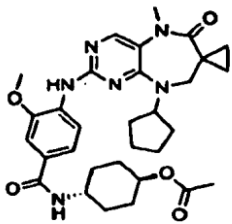
I-271



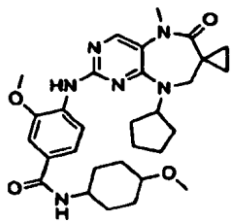
I-272



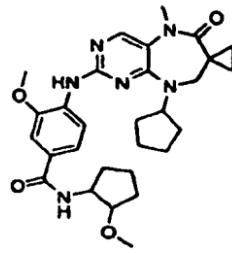
I-273



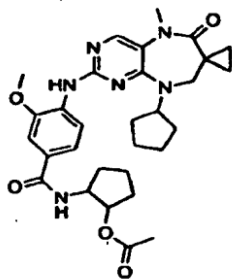
**I-274**



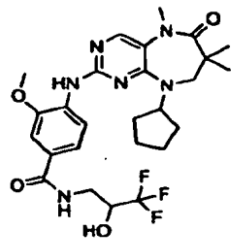
I-275



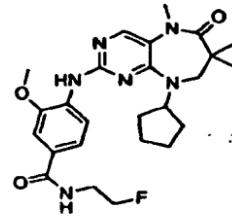
I-276



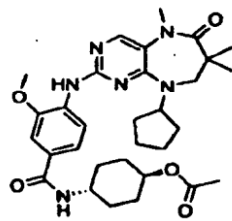
I-277



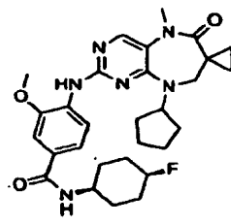
I-278



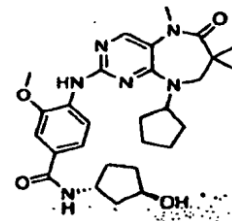
**I-279**



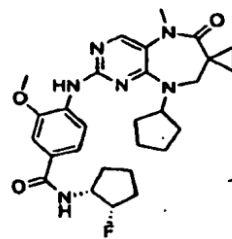
I-280



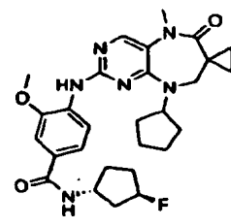
I-281



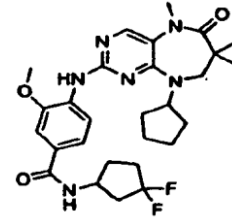
I-282



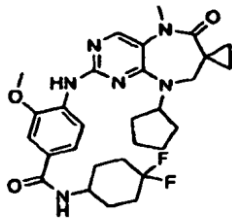
I-283



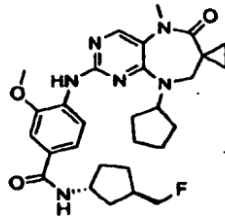
I-284



I-285



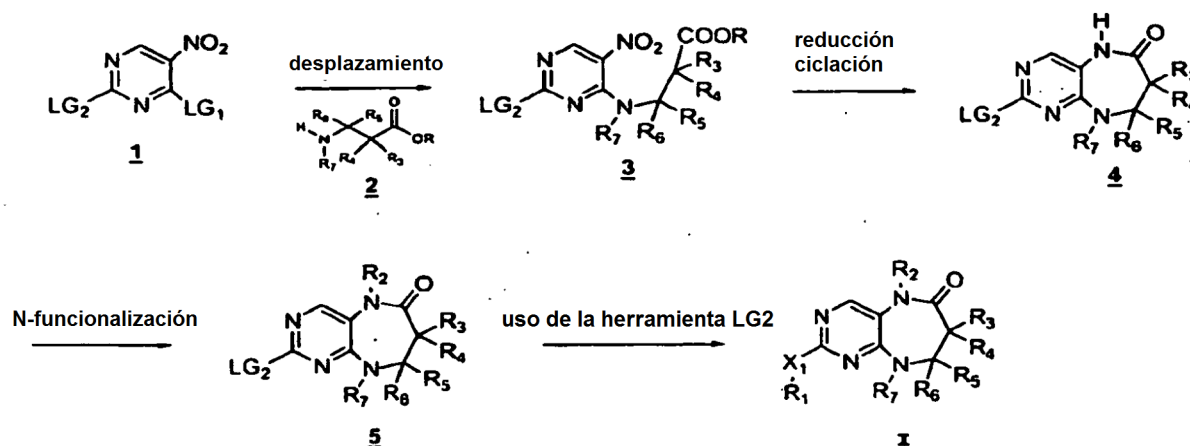
I-286



I-287

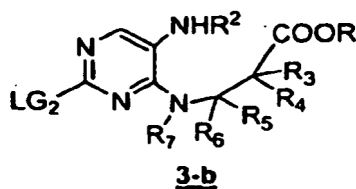
Metodología sintética general

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, en general, por procedimientos tales como los que se representan a continuación en los esquemas generales, y en los ejemplos preparativos que siguen. A menos que se indique otra cosa, todas las variables de los siguientes esquemas son como se definen en el presente documento.

**Esquema 1**

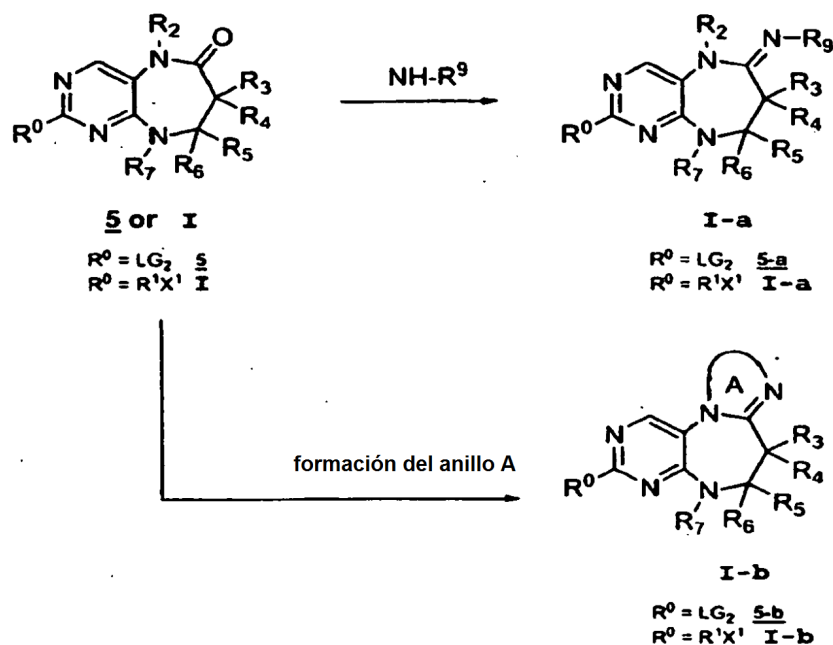
El Esquema 1 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de fórmula I en la que  $Y^1 = O$ . El material de partida **1** (en el que  $LG_1$  y  $LG_2$  pueden ser, pero sin limitación, átomos de cloro) reacciona con el β-aminoéster **2** para dar el aducto **3**. La reducción del grupo nitro, seguido de ciclocondensación, da el compuesto bicíclico **4**. La amida N-H puede funcionalizarse en esta etapa para dar **5**.  $LG_2$  puede usarse finalmente como una herramienta para la preparación de los compuestos de fórmula I. En esta última etapa,  $LG_2$  puede, por ejemplo, desplazarse con aminas o participar en reacciones de acoplamiento asistidas con paladio conocidas por un experto en la materia (por ejemplo, Suzuki, Stille).

Como alternativa, el compuesto de fórmula **3**, después de la reducción del grupo nitro, puede funcionalizarse primero para formar un compuesto de fórmula **3-b**;



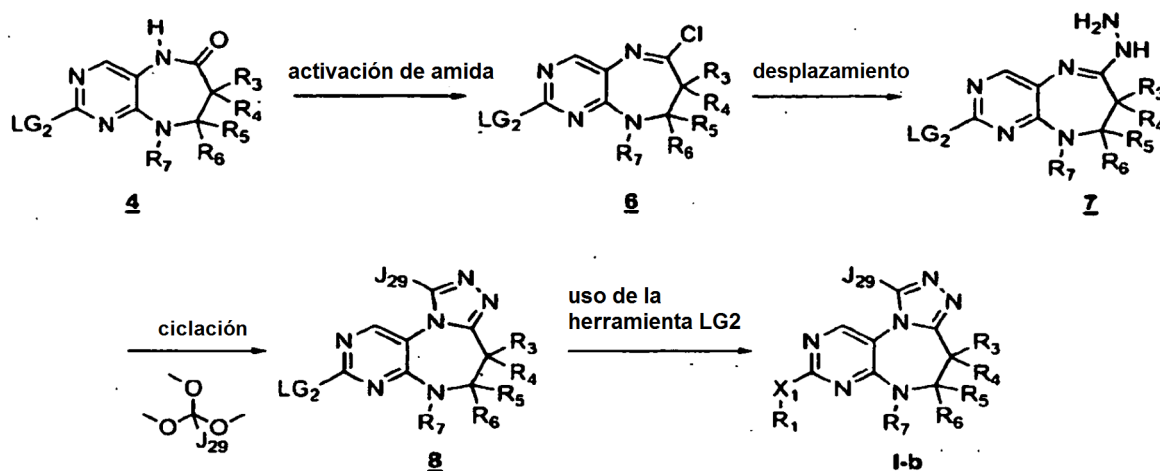
que posteriormente puede ciclarse para formar el compuesto de fórmula **5**.

Esquema 2

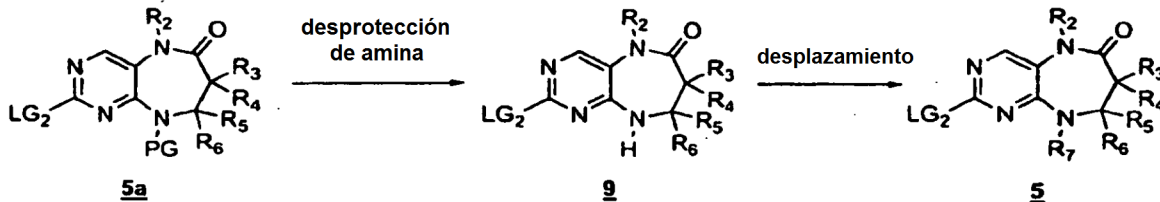


El Esquema 2 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención en los que  $Y^1$  es  $NR^9$ . El grupo funcional de lactama en **5** o **I** (en **5** en el que aún está presente  $LG_2$  o en **I** si ya se ha derivatizado como  $R^1X^1$ ) puede participar en una transformación de grupo funcional para formar un grupo amidina (**5-a** en el que aún está presente  $LG_2$  o **I-a** si ya se ha derivatizado como  $R^1X^1$ ).

Como alternativa, el Esquema 2 anterior también muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención en los que  $Y^1 = N$  y  $R^2$  y  $R^9$  se toman juntos para formar el anillo A. El grupo funcional de lactama en **5** o **I** (en **5** en el que aún está presente  $LG_2$  o en **I** si ya se ha derivatizado como  $R^1X^1$ ) puede participar en una secuencia de ciclación multietapa para formar el anillo A (**5-b** en el que aún está presente  $LG_2$  o **I-b** si ya se ha derivatizado como  $R^1X^1$ ).

**Esquema 3**

El Esquema 3 anterior muestra una ruta sintética general para preparar compuestos de la presente invención en los que  $\text{Y}^1$  es  $\text{NR}^9$  y  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^9$  se toman juntos para formar un anillo triazol. La activación del grupo funcional de lactama en **4**, seguido del desplazamiento con hidrazina, conduce a intermedios de fórmula **7**. Los compuestos de fórmula **I-b** se obtuvieron finalmente por ciclación de los derivados **7** y posterior desplazamiento con  $\text{HX}_1\text{-R}_1$ .

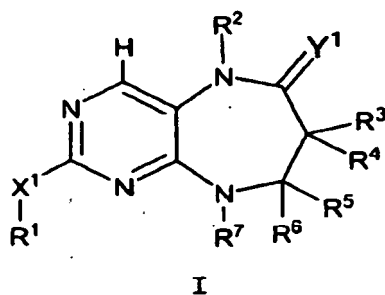
**Esquema 4**

El Esquema 4 anterior muestra otra ruta sintética general para preparar los compuestos **5** de la presente invención. Los compuestos de fórmula **5a**, que contienen un grupo protector en la amina, pueden prepararse como se ha mostrado previamente (véase el compuesto **5** esquema 1). La desprotección de las aminas **5a**, seguida de sustitución de las aminas libres de **9** con los  $\text{R}^7$ -haluros deseados, puede conseguirse por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención.

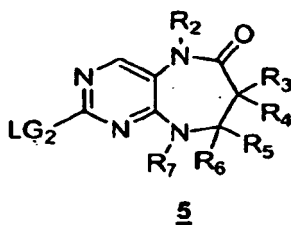
Una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:

43



en la que

Y¹ es O y X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5;



5

en la que

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento; y LG₂ es un grupo saliente adecuado, tal como halo, con X¹R¹, en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula I. X¹R¹ puede desplazar a LG₂ de varias formas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, si X¹ es NHR⁸, O o S, entonces X¹R¹ puede desplazar a LG₂ en presencia de una base o ácido, disolvente y condiciones adecuadas. Las reacciones de desplazamiento adecuadas son conocidas por un experto en la materia y pueden encontrarse en una diversidad de fuentes, incluyendo "March's Advanced Organic Chemistry". Un enlazador de azufre (en el que X¹ es S) puede oxidarse en condiciones de oxidación adecuadas para formar compuestos en los que X¹ es SO o SO₂. Los compuestos de fórmula I, en la que X¹ es un enlace y R¹ está unido a X¹ mediante un átomo de carbono, pueden formarse en condiciones de acoplamiento cruzado adecuadas. En estas reacciones de acoplamiento cruzado, uno de los materiales de partida es R¹ unido a un grupo de acoplamiento cruzado. Este material de partida puede reaccionar con el compuesto de fórmula 5 en condiciones de acoplamiento cruzado para formar compuestos de fórmula I, en la que X¹ es un enlace y R¹ se une a X¹ mediante un átomo de carbono.

La expresión "reacción de acoplamiento cruzado", como se usa en el presente documento, se refiere a una reacción en la que se forma un enlace carbono-carbono con la ayuda de un catalizador de metal. Habitualmente, uno de los átomos de carbono se une a un grupo funcional (un "grupo de acoplamiento cruzado") mientras que el otro átomo de carbono

se une a un halógeno. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado incluyen, pero sin limitación, acoplamientos de Suzuki, acoplamientos de Stille y acoplamientos de Negishi.

El término "grupo de acoplamiento cruzado", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo funcional que puede reaccionar con otro grupo funcional (por ejemplo, halo) en una reacción de acoplamiento cruzado para formar un enlace carbono-carbono ("C-C"). En algunas realizaciones, el enlace C-C se forma entre dos grupos aromáticos.

La expresión "condición de acoplamiento cruzado", como se usa en el presente documento, se refiere a las condiciones químicas (por ejemplo, temperatura, duración del tiempo de reacción, volumen de disolvente requerido) requeridas para permitir que se produzca la reacción de acoplamiento cruzado.

Los ejemplos de grupos de acoplamiento cruzado y sus respectivas condiciones de acoplamiento cruzado incluyen, pero sin limitación, ácidos borónicos y ésteres borónicos con condiciones de acoplamiento de Suzuki,  $\text{SnBu}_3$  con condiciones de acoplamiento de Stille, y  $\text{ZnX}$  con condiciones de acoplamiento de Negishi.

Estas tres condiciones de acoplamiento típicamente implican el uso de un catalizador, un disolvente adecuado y opcionalmente una base. Las condiciones de acoplamiento de Suzuki implican el uso de un catalizador de paladio y un disolvente adecuado. Los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados incluyen, pero sin limitación,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$  y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ . Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, tolueno y etanol.

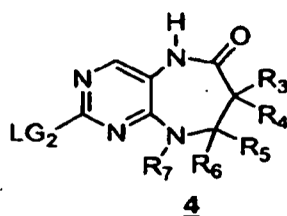
Las condiciones de acoplamiento de Stille implican el uso de un catalizador (normalmente paladio, pero en algunos casos níquel), un disolvente adecuado y otros reactivos opcionales. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen, pero sin limitación,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$  y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ . Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, tolueno y dimetilformamida.

Las condiciones de acoplamiento de Negishi implican el uso de un catalizador (paladio o níquel) y un disolvente adecuado. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen, pero sin limitación  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ . Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, tolueno y dimetilformamida. Las condiciones de Suzuki, Stille y Negishi son conocidas por un experto en la materia y se describen con más detalle en una diversidad de referencias, incluyendo "March's Advanced Organic Chemistry".

Como se entenderá por un experto en la materia, los grupos de acoplamiento cruzado se forman a partir de precursores de grupos de acoplamiento. Un "precursor de grupo de acoplamiento" es un reactivo o grupo de reactivos usados para formar un grupo de acoplamiento cruzado. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bis(pinacolato)diborano para

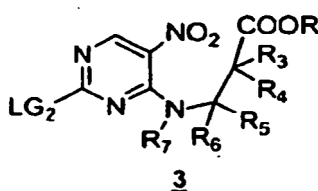
la formación de ésteres boronato, boratos de trimetilo para la formación de ácidos borónicos,  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  para la formación de estannanos, y  $\text{ZnCl}_2$  para la formación de cincatos en reacciones de acoplamiento de Negishi. Los ejemplos de condiciones de formación de grupos de acoplamiento adecuadas incluyen, pero sin limitación, fabricar ésteres borónicos a través de catálisis mediada con paladio; fabricar ácidos borónicos hidrolizando ésteres borónicos; fabricar estannanos a través de un procedimiento de dos etapas: 1) intercambio de metal halógeno seguido de 2) transmetalación con  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ; y fabricar cincatos a través de un procedimiento de dos etapas: 1) intercambio de metal halógeno seguido de 2) adición de  $\text{ZnCl}_2$ .

- 10 Otra realización proporciona un procedimiento para formar un compuesto de fórmula 5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4;

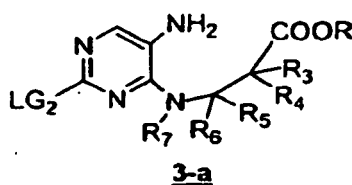


- 15 en la que  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son como se definen en el presente documento; y  $\text{LG}_2$  es un grupo saliente adecuado, tal como halo; con  $\text{R}^2\text{-LG}_3$ , en el que  $\text{LG}_3$  es un grupo saliente que puede desplazarse por una NH-amida. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitación, halo, tosilato y mesilato.

Otra realización proporciona un procedimiento para formar un compuesto de fórmula 4 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3;



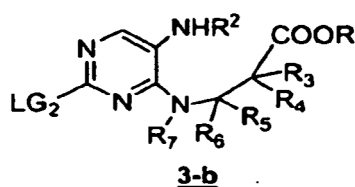
- 20 en un procedimiento de dos etapas. La primera etapa implica reducción del grupo nitro en condiciones de reducción adecuadas, tales como polvo de hierro,  $\text{SnCl}_2$ , polvo de cinc, indio/HCl o  $\text{H}_2/\text{Pd}$ , para formar un compuesto de fórmula **3-a**:



La segunda etapa implica la ciclocondensación de la amina con el éster carboxílico de fórmula 3-a, dando como resultado el compuesto de fórmula 4. Las ciclocondensaciones típicamente se producen en presencia de un ácido o una base. En algunas realizaciones, este procedimiento de dos etapas se realiza *in situ*. Un ejemplo de una condición *in situ* implica

5 tratar el compuesto nitro con polvo de hierro en ácido acético glacial.

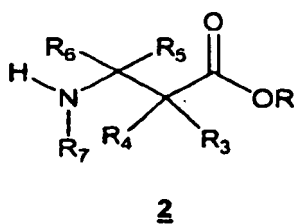
Otro aspecto de la presente invención proporciona una ruta alternativa para formar los compuestos de fórmula 5. En lugar de ciclar directamente el compuesto de fórmula 3-a para formar el compuesto de fórmula 4, el intermedio de amino puede funcionalizarse primero para formar el compuesto de fórmula 3-b



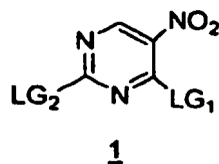
10 en condiciones adecuadas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, el grupo amino puede reaccionar con  $R^2\text{-LG}_3$ , en el que  $\text{LG}_3$  es un grupo saliente que puede desplazarse por una amina. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitación, halo, tosilato y mesilato. Este compuesto puede ciclarse después en condiciones de

15 ciclocondensación adecuadas para formar el compuesto de fórmula 5.

Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para formar el compuesto de fórmula 3; que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2;



con un compuesto de fórmula 1;



20 en condiciones de desplazamiento adecuadas para formar el compuesto de fórmula 3. Las condiciones de desplazamiento adecuadas típicamente comprenden un disolvente adecuado y una base o ácido adecuado. Los ejemplos de condiciones de desplazamiento adecuadas

incluyen, pero sin limitación,  $K_2CO_3$  y acetona, base de Hunig/THF.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar compuestos de fórmula I en la que  $Y^1$  es  $NR^9$ . Una realización implica hacer reaccionar el compuesto de fórmula I en la que  $Y^1$  es O y  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en el presente documento; en condiciones adecuadas conocidas en la técnica para convertir amidas en amidinas, para formar un compuesto de fórmula I en la que  $Y^1$  es  $NR^9$  (mostrado en el Esquema II como **I-a**). Las condiciones adecuadas típicamente implican una amina ( $R^1-NHR^9$ ), un disolvente adecuado y un intermedio activado obtenido a partir de una amida (por ejemplo, una tioamida preparada a partir de una amida y reactivo de Lawesson).

En otro aspecto, el compuesto de fórmula **5** puede someterse a condiciones de conversión de amida similares para formar un compuesto de fórmula **5-a**. El grupo  $LG_2$  en **5-a** o **5-b** puede usarse como una herramienta para la preparación de los compuestos de la presente invención. En esta última etapa,  $LG_2$  puede, por ejemplo, desplazarse con aminas o participar en reacciones de acoplamiento asistidas con paladio (por ejemplo, Suzuki, Stille).

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I o **5**, en las que  $Y^1$  es O y  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en el presente documento, pueden convertirse en amidinas cíclicas, en las que  $R^2$  y  $R^9$  se toman juntos para formar el anillo A. Estas amidinas cíclicas (mostradas en el Esquema II como **I-b**) pueden fabricarse a través de una secuencia de ciclación multietapa. El anillo A puede variar de tamaño (por ejemplo, anillo de 5-8 miembros) y de grado de insaturación. Por ejemplo, la formación del anillo A puede realizarse usando procedimientos similares a los indicados en: J. Am. Chem. Soc, 103 (14), 4186-4194, 1981; J. Het. Chem., 19(1), 193-200, 1982; Angew. Chem., 43(4), 478-482, 2004; Scientia Pharm., 57(1), 27-38, 1989; Tetrahedron Lett., 16(2), 449-469, 2005; J. Org. Chem., 59 (17), 5084-5087, 1994. El grupo  $LG_2$  en **5-a** o **5-b** puede usarse como una herramienta para la preparación de los compuestos de la presente invención. En esta última etapa,  $LG_2$  puede, por ejemplo, desplazarse con aminas o participar en reacciones de acoplamiento asistidas con paladio (por ejemplo, Suzuki, Stille).

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteína quinasas y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones, junto con otros usos descritos en el presente documento. En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dichas composiciones cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, y comprendiendo opcionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención proporciona compuestos y composiciones que son útiles como inhibidores de proteína quinasas. En algunas realizaciones, las proteína quinasas son PLK. En algunas realizaciones, PLK1.

5 Como inhibidores de proteína quinasas, los compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno, estando implicada una proteína quinasa en la enfermedad, afección o trastorno. En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para  
10 tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno, en el que está implicada una proteína quinasa en el estado de enfermedad. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de quinasa, en el que está implicada la inhibición de la actividad enzimática en el tratamiento de la enfermedad. En otro aspecto, la presente invención proporciona un  
15 procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno con compuestos que inhiben la actividad enzimática por unión a la proteína quinasa. Otro aspecto proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno de quinasa mediante la inhibición de la actividad enzimática de la quinasa con un inhibidor de proteína quinasa.

En algunas realizaciones, dicho inhibidor de proteína quinasa es un inhibidor de PLK.

20 Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad proteína quinasa en un paciente, comprendiendo dicho procedimiento administrar al paciente un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende dicho compuesto.

En algunas realizaciones, dicho procedimiento se usa para tratar o prevenir una afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente,  
25 enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, dicha proteína quinasa es PLK. En otras realizaciones, dicha afección se selecciona entre un trastorno proliferativo y un trastorno neurodegenerativo.

30 Dependiendo de las afecciones particulares mediadas por proteína quinasa a tratar o prevenir, pueden administrarse fármacos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir dicha afección, junto con los inhibidores de la presente invención. Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los inhibidores de proteína quinasa de la presente invención para tratar enfermedades  
35 proliferativas.

Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de una pauta de dosificación múltiple, del compuesto o composición que contiene inhibidor de proteína quinasa. Como alternativa, esos agentes pueden formar parte de una sola forma farmacéutica, mezclados con el inhibidor de proteína quinasa en una sola composición.

5           Como inhibidores de proteína quinasas, los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles en muestras biológicas. Un aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad proteína quinasa en una muestra biológica, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión  
10 "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra *in vitro* o *ex vivo*, incluyendo, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad proteína quinasa en una muestra biológica es útil para una  
15 diversidad de fines que se conocen por un experto en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, transfusión de sangre, trasplante de órganos y almacenamiento de muestras biológicas.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al estudio de proteína quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales  
20 intracelulares mediadas por dichas proteína quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteína quinasas. Los ejemplos de dichos usos incluyen, pero sin limitación, ensayos biológicos tales como ensayos enzimáticos y ensayos basados en células.

La actividad de los compuestos como inhibidores de proteína quinasas puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que  
25 determinan la inhibición de la actividad quinasa o la actividad ATPasa de la quinasa activada. Otros ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a la proteína quinasa y pueden medirse marcando radiactivamente el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/quinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido; o realizando un experimento competitivo en el que los nuevos inhibidores se incuban con la quinasa unida a  
30 radioligandos conocidos. En los Ejemplos proporcionados a continuación se exponen condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de PLK1, PLK2, PLK3 y PL4.

Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones caracterizados por una proliferación  
35 celular excesiva o anormal. Los compuestos y composiciones de la invención son

particularmente útiles para el tratamiento de cáncer. En particular, los compuestos y composiciones de la invención son útiles para interrumpir la mitosis de las células cancerosas inhibiendo la PLK. Dichas enfermedades incluyen una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa y una enfermedad neurodegenerativa.

5 Los ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen, sin limitación, cáncer.

El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, los siguientes cánceres: mama; ovario; cuello del útero; próstata, testículo, tracto genitourinario; esófago; laringe; glioblastoma; neuroblastoma; estómago; piel, queratoacantoma; pulmón, carcinoma epidermoide; carcinoma  
10 de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón; hueso; colon; colorrectal; adenoma; páncreas, adenocarcinoma; tiroides; carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma de hígado y conductos biliares; carcinoma de riñón; trastornos mieloides; trastornos linfoides, Hodgkin, células pilosas; cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua,  
15 boca, faringe; intestino delgado; colon-recto, intestino grueso, recto; cerebro y sistema nervioso central; leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia. El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, los siguientes cánceres: mieloma, linfoma o un cáncer seleccionado entre cáncer gástrico, renal y/o los siguientes cánceres: cabeza y cuello, orofaríngeo, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), endometrial, hepatocarcinoma, linfoma no Hodgkin y pulmonar.

20 Para evitar dudas, el término "cáncer" también incluye, pero sin limitación, los siguientes cánceres: epidermoide Oral: cavidad bucal, labios, lengua, boca, faringe; Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas o epidermoide, de células pequeñas indiferenciado, de células grandes  
25 indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, laringe, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoide, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma,  
30 lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma), colon, colon-recto, colorrectal; recto, Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma),  
35 próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario,

teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, conductos biliares; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, tumor de células gigantes maligno, cordoma, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma), mama; Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno], células pilosas; trastornos linfoides; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, queratoacantoma, lunares, nevi displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, glándula tiroides: carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de tiroides folicular; carcinoma de tiroides medular, cáncer de tiroides indiferenciado, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B, cáncer de tiroides medular familiar, feocromocitoma, paraganglioma; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. De esta manera, la expresión "célula cancerosa", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una o más de las afecciones identificadas anteriormente.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar cáncer, tal como cáncer colorrectal, de tiroides, de mama y de pulmón; y trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome

hipereosinofílico, leucemia mielomonocítica juvenil y enfermedad de mastocitos sistémica.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos hematopoyéticos, en particular leucemia mielógena aguda (LMA) leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia promielocítica aguda (LPA) y leucemia linfocítica aguda (LLA).

Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, sin limitación, enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad seleccionada entre una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, o una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad. Los compuestos y composiciones de acuerdo con el procedimiento de la presente invención pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de dicha enfermedad.

En algunas realizaciones, dicha enfermedad es una afección mediada por proteína quinasas. En algunas realizaciones, dicha enfermedad es una enfermedad mediada por PLK.

La expresión "afección mediada por proteína quinasas", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que interviene una proteína quinasa. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con hormonas, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer.

La expresión "afección mediada por PLK", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que interviene PLK. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, o una enfermedad neurodegenerativa.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo estas composiciones cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, y comprendiendo opcionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, estas composiciones además comprenden opcionalmente uno

o más agentes terapéuticos adicionales.

Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Otros agentes terapéuticos adicionales son un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar trastornos destructivos de hueso, un agente para tratar enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia, en el que:

a) dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando;

b) dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición, como una sola forma farmacéutica o por separado de dicha composición como parte de una forma farmacéutica múltiple.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, Gleevec<sup>TM</sup>, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluoruroacilo, topotecán, taxol, interferones y derivados de platino.

Otros ejemplos de agentes con los que también pueden combinarse los inhibidores de la presente invención incluyen, sin limitación: tratamientos de la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept<sup>®</sup> y Exelon<sup>®</sup>; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (EM) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex<sup>®</sup> y Rebif<sup>®</sup>), Copaxone<sup>®</sup> y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair<sup>®</sup>; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferones, corticosteroides, ciclofosfamiditas, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivantes, bloqueantes de los canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de

inmunodeficiencia tales como gammaglobulina.

Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención además comprenden un excipiente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y  
5 cada uno de los siguientes: disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences 16<sup>a</sup> edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos  
10 vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto cuando cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por la producción de algún efecto biológico indeseable u otra interacción de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla su uso dentro  
15 del ámbito de la presente invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas de glicéridos  
20 parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales  
25 como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar;  
30 agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico, agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumes, conservantes y  
35 antioxidantes, que también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio

del formulador.

Los inhibidores de proteína quinasa o sales farmacéuticas de los mismos pueden formularse en composiciones farmacéuticas para administración a animales o seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína eficaz para tratar o prevenir una afección mediada por proteína quinasa y un vehículo farmacéuticamente aceptable, son otra realización de la presente invención. En algunas realizaciones, dicha afección mediada por proteína quinasa es una afección mediada por PLK.

La cantidad exacta de compuesto necesaria para el tratamiento variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención preferentemente se formulan en forma farmacéutica unitaria para proporcionar facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico a cargo del caso dentro del ámbito de un criterio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por polvos, pomadas o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal o similares, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u  
5 otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetil formamida, aceites (en particular aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de olivo, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas  
10 de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de  
15 dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, solución U.S.P. isotónica de cloruro sódico. Además,  
20 convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través  
25 de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde inyección intramuscular o subcutánea.  
30 Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se realiza disolviendo o suspendiendo el compuesto en un  
35 vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de

microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre el compuesto y el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferentemente son supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes para retrasar la solución tales como parafina f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternarios g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerol h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificadores y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio o principios activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto

intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Pueden prepararse las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el principio activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Estas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificadores y también pueden ser de una composición tal que liberen el principio o principios activos sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contempla que la formulación oftálmica, gotas óticas y gotas oftálmicas están dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas farmacéuticas pueden fabricarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Además de los compuestos de la presente invención, también pueden emplearse derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente

invención en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados anteriormente. Los compuestos de la presente invención también pueden existir como derivados farmacéuticamente aceptables.

5 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, después de la administración a un paciente que lo necesite, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como los descritos en otras partes del presente documento, o un metabolito o resto del mismo. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ésteres y sales de dichos ésteres.

10 Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" significa cualquier éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que, después de la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o resto activo como inhibidor del mismo. Son derivados o profármacos particularmente preferidos los que  
15 aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que aumentan la liberación del compuesto parental en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto a las especies parentales.

20 Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suelo tales como albúmina de suero humano,  
25 sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, fosfato, ácido sórbico, sorbato potásico mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrólitos tales como sulfato de protamina, fosfato disódico ácido, fosfato potásico ácido, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetil celulosa sódica, poliacrilatos,  
30 ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye, pero sin limitación, técnicas de infusión o inyección subcutánea,  
35 intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática,

intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en este campo usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son aceites farmacéuticamente aceptables naturales tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxetiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también puede contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para los fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral, que incluye, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos usados comúnmente incluyen, pero sin limitación, lactosa y almidón de maíz. Típicamente también se añaden agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el

fármaco. Estos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u  
5 órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada.

10 También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca,  
15 propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres,  
20 alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril con el pH ajustado, isotónicas o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril con el pH ajustado, isotónica, con  
25 o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica y pueden prepararse  
30 como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes de dispersión o solubilizantes convencionales.

La cantidad de inhibidor de proteína quinasa que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una sola forma farmacéutica variará dependiendo del huésped  
35 tratado y el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones deben

formularse de manera que pueda administrarse una dosificación comprendida entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que una dosificación específica y una pauta de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo, la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico a cargo del caso y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de inhibidor también dependerá del compuesto particular en la composición.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona procedimientos para tratar o prevenir una afección mediada por proteína quinasa (en algunas realizaciones una afección mediada por PLK) que comprende la etapa de administrar a un paciente una de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. El término "paciente" como se usa en el presente documento significa un animal, preferentemente, un ser humano.

En algunas realizaciones, dicho procedimiento se usa para tratar o prevenir una afección seleccionada entre un trastorno proliferativo, tal como cáncer, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio, y un trastorno mediado inmunológicamente. En algunas realizaciones, dicho procedimiento se usa para tratar o prevenir una afección seleccionada entre cánceres tales como cánceres de mama, colon, próstata, piel, páncreas, cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón, incluyendo adenocarcinoma de pulmón y cáncer microcítico de pulmón; ictus, diabetes, mieloma, hepatomegalia, cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística y enfermedad viral o cualquier enfermedad específica descrita anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, en general, por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Esos compuestos pueden analizarse por procedimientos conocidos, incluyendo, pero sin limitación, EMCL (espectrometría de masas con cromatografía líquida) y RMN (resonancia magnética nuclear). Los compuestos de la presente invención también pueden ensayarse de acuerdo con estos ejemplos. Debe entenderse que las condiciones específicas mostradas más adelante son sólo ejemplos y se entiende que no limitan el alcance de las condiciones que puedan usarse para fabricar, analizar o ensayar los compuestos de la presente invención. En su lugar, esta invención también incluye condiciones conocidas por los expertos en la técnica para fabricar, analizar y ensayar los compuestos de la presente invención.

**EJEMPLOS**

Como se usa en el presente documento, el término "Tr (min)" se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado al compuesto. A menos que se indique otra cosa, el procedimiento de HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención indicado es como sigue:

- 5       Columna: columna ACE C8, 4,6 x 150 mm  
       Gradiente: acetonitrilo al 0-100%+metanol 50:50 (Tris fosfato 20 mM)  
       Caudal: 1,5 ml/minuto  
       Detección: 225 nm.

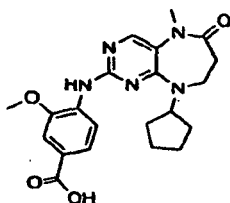
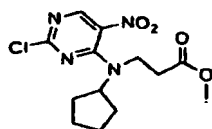
- 10       Las muestras espec. de masas se analizaron en un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro que funcionaba en modo de EM único con ionización por electronebulización. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando cromatografía.

- 15       Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker DPX 400. Los siguientes compuestos de fórmula I se prepararon y se analizaron como se indica a continuación.

Los compuestos I-1 a I-273 y I-278 a I-282 se prepararon y se caracterizaron como se indica a continuación en los siguientes Ejemplos.

**Ejemplo 1:**

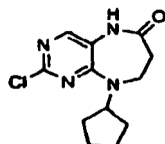
- 20       **Ácido 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico (I-1)**

**Procedimiento A: 3-(N-Ciclopentil-N-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)propionato de metilo**

- 25       Se agitaron 3-(ciclopentilamino)propanoato de metilo (1,78 g, 10,4 mmol) y carbonato potásico (1,52 g, 11,0 mmol) en acetona (25 ml) a 0°C durante la adición de una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (2,04 g, 10,4 mmol) en acetona (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y se diluyó con acetato de etilo/agua. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se

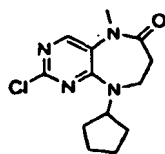
concentró, dando un aceite de color ámbar que solidificó después de un periodo de reposo. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30%/gasolina dio 3-(N-ciclopentil-N-(2-metil-5-nitropirimidin-4-il)amino)propionato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,24 g, 65%). RMN  $\text{CDCl}_3$  1,50-2,07 (8H, m), 2,70-2,82 (2H, m), 3,65-3,90 (6H, m), 8,72 (1H, s).

Procedimiento B: 2-Cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona



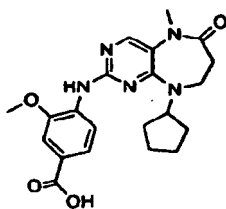
Se trató en porciones 3-(N-ciclopentil-N-(2-cloro-5-nitropirimidin-4-il)amino)propionato de metilo (2,0 g, 6,1 mmol) en ácido acético glacial a 70°C con polvo de hierro (0,7 g, 12,4 mmol) durante 6 horas. La mezcla se concentró, se trituró con diclorometano y se filtró. El filtrado se absorbió sobre gel de sílice y el disolvente se extrajo durante 7 horas con acetato de etilo. El extracto se concentró, dando un aceite de color negro que se trituró con metanol, dando cristales de color pardo pálido de 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (499 mg, 31%). RMN 1,46-1,58 (4H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,64 (2H, d), 3,55 (2H, d), 4,92-5,03 (1H, m), 7,83 (1H, s), 9,72 (1H, s).

Procedimiento C: 2-Cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5-metil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona



Se agitaron 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (474,7 mg, 1,78 mmol) y yoduro de metilo (0,122 ml, 1,96 mmol) en DMA (4,5 ml) a -10°C y se trataron con una dispersión al 60% en aceite de hidruro sódico (75 mg, 1,87 mmol). La mezcla se calentó a 0°C durante 20 min y después a 20°C durante 40 min. Se añadieron 0,12 ml más de yoduro de metilo y 8 mg de hidruro sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hielo y la mezcla se concentró a presión reducida. El aceite residual se trató gota a gota con agua (6 ml), se filtró y el sólido de color ante se secó a alto vacío a 60°C (486 mg, 98%). RMN  $\text{DMSO}-d_6$  1,45-1,72 (6H, m), 1,76-1,91 (2H, m), 2,61 (2H, d), 3,18 (3H, s), 3,64 (2H, d), 4,65-4,74 (1H, m), 8,15 (1H, s).

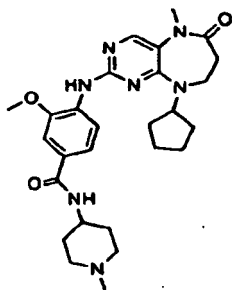
Procedimiento D: Ácido 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico (I-1)



Se trató 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5-metil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (150 mg, 0,536 mmol) en etanol (2,25 ml) y agua (9 ml) con HCl conc. (0,088 ml) y ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (134 mg, 0,804 mmol). La mezcla se agitó a 90°C 24 horas, se concentró, el residuo se trituro con metanol/éter y se filtró y el sólido se lavó con etanol y después con éter, dando ácido 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico en forma de un polvo de color ante (185,5 mg, 84%). RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,51-1,79 (6H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 2,70-2,75 (2H m), 3,18 (3H, s), 3,72-3,78 (2H, m), 3,98 (3H, s), 4,81-4,93 (1H, m), 7,57-7,64 (2H, m), 8,15-8,22 (2H, m), 9,46 (1H, s a); tr de HPLC (min): 6,57.

### **Ejemplo 2:**

**Procedimiento E:** 4-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-2)

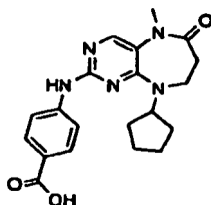


Se trató ácido ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico (150 mg, 0,365 mmol) en diclorometano (5 ml) con diisopropiletilamina (0,127 ml, 0,73 mmol) y TBTU (127 mg, 0,394 mmol). La mezcla se agitó durante 25 min, después se trató con 4-amino-1-metilpiperidina (52 mg, 0,453 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato ácido sódico acuoso, 2 veces con una solución 0,02 M de hidróxido sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La trituration con acetato de etilo/éter dio 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida en forma de un sólido incoloro (132 mg, 71%). RMN 1H DMSO D<sup>6</sup> 1,50-2,08 (14H, m), 2,21 (3H, s), 2,55-2,65 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,60-3,70 (2H, m), 3,70-3,82 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,80-4,90 (1H, m), 7,42-7,52 (2H, m), 7,75 (1H, s),

8,10-8,18 (2H, m), 8,40 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,60.

**Ejemplo 3:**

**Ácido 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-benzoico (I-3)**

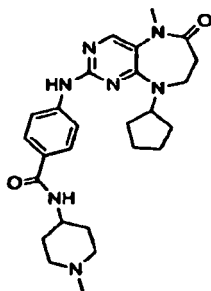


5

Se preparó a partir de 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5-metil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona y ácido 4-aminobenzoico usando el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,59-1,80 (6H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,70-2,75 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,71-3,75 (2H, m), 4,91 (1H, m), 7,77 (2H, d), 7,94 (2H, d), 8,17 (1H, s), 10,65 (1H, s a). Tr de HPLC (min): 6,39.

10 **Ejemplo 4:**

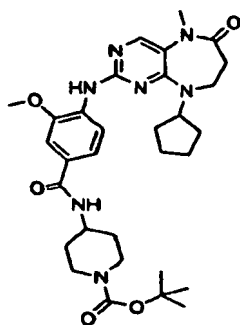
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)benzamida (I-4)**



15 Se preparó a partir del compuesto I-3 y 4-amino-1-metilpiperidina usando el procedimiento E. RMN 1H DMSO D<sup>6</sup> 1,62-2,05 (14H, m), 2,23 (3H, s), 2,60-2,68 (2H, m), 2,77-2,86 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,65-3,70 (2H, m), 3,78 (1H, m), 4,91 (1H, m), 7,76-7,85 (4H, m), 8,00 (1H, d), 8,11 (1H, s), 9,50 (1H, s); tr de HPLC (min): 7,50.

**Ejemplo 5:**

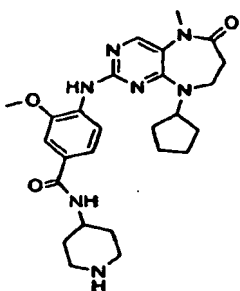
20 **4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]benzamida (I-5)**



Se preparó a partir del compuesto I-1 y 4-amino-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina usando el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,41 (9H, s), 1,37-1,98 (14H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,80 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,61-3,69 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,97 (1H, m), 4,83 (1H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 8,07-8,15 (3H, m), 8,27 (1H, m); tr de HPLC (min): 10,07.

#### **Ejemplo 6:**

**Procedimiento F:** 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida (I-6)

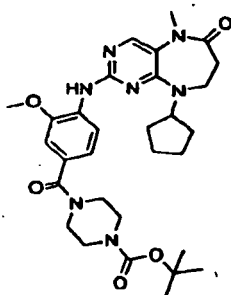


A una solución de 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]benzamida (I-5) (72 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y durante 60 minutos a temperatura ambiente y después los disolventes se evaporaron. El residuo se trituró en éter dietílico y el sólido se filtró, dando la sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg, 95%). RMN 1H DMSO D<sup>6</sup> 1,55-2,04 (14H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,40-3,48 (2H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,09 (1H, m), 4,89 (1H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,30-8,40 (2H, d), 8,60-8,69 (2H, m); tr de HPLC (min): 7,53.

#### **Ejemplo 7:**

4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metanona (I-7)

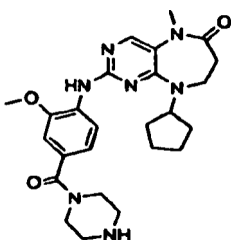
68



Se preparó a partir del compuesto I-1 y N-*terc*-butoxicarbonilpiperazina usando el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,41 (9H, s), 1,55-1,95 (10H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,27-3,63 (8H, m), 3,90 (3H, s), 4,80 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,30 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,98.

**Ejemplo 8:**

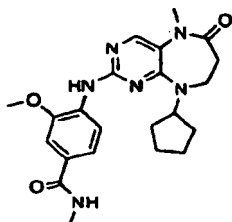
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil(piperazin-1-il)metanona (I-8)**



Se preparó a partir del compuesto I-7 usando el procedimiento F. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,50-1,91 (8H, m), 2,65-2,73 (2H, m), 3,15-3,22 (7H, m), 7,63-7,70 (6H, m), 3,94 (3H, s), 4,80 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,20 (1H, s), 8,04 (1H, d), 8,10 (1H, s), 9,02-9,11 (2H, m). Tr de HPLC (min): 7,81.

**Ejemplo 9:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-9)**

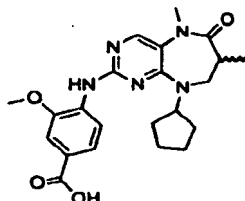


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,62-1,73 (6H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,58-2,60 (2H, m), 2,78-2,80 (3H, m), 3,17

(3H, s), 3,62-3,64 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,82 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,35 (1H, m), 8,38 (1H, m); tr de HPLC (min): 8,45; EM (EN<sup>+</sup>) 425, (EN<sup>-</sup>) 423.

**Ejemplo 10:**

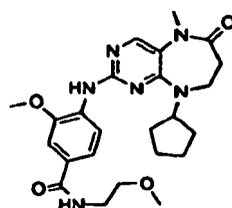
5 **Ácido 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico (I-10)**



10 Preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,08 (3H, d), 1,48-1,86 (7H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,37 (1H, d), 3,56 (1H, t), 3,95 (3H, s), 4,72-4,85 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,60 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,66 (1H, s a); tr de HPLC (min): 7,47; EM (EN<sup>+</sup>) 426, (EN<sup>-</sup>) 424.

**Ejemplo 11:**

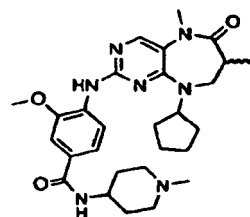
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida (I-11)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,62-1,73 (6H, m), 1,90-2,0 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,42-3,46 (4H, m), 3,62-3,64 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,82 (1H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 7,74 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,41 (2H, m); tr de HPLC (min): 8,65; EM (EN<sup>+</sup>) 469, (EN<sup>-</sup>) 467.

**Ejemplo 12:**

20 **4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-12)**

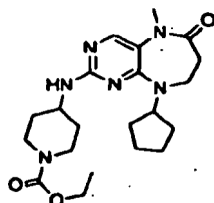


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 1,03 (3H, d), 1,50-2,15 (14H, m), 2,18 (3H, s), 2,76-2,90 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,28-3,48 (2H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,98 (3H, s), 7,49-7,52 (2H, m), 7,74 (1H, s), 8,05-8,12 (2H, m), 8,40 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,95; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

**Ejemplo 13:**

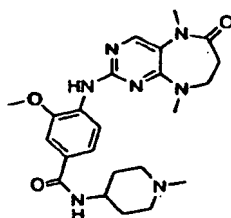
- 5 **Procedimiento G: 4-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de etilo (I-13)**



- 10 Se calentaron 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5-metil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (100 mg, 0,357 mmol) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de etilo (129  $\mu$ l, 0,714 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml) a 90°C durante 24 horas. Se añadió diisopropiletilamina (125  $\mu$ l, 0,714 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 24 horas más. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [Waters Sunfire C18, 10  $\mu$ M, columna de 100 Å, gradiente 10% - 95% de B (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH<sub>3</sub>CN) durante 16 minutos a 25 ml/min], proporcionando el compuesto del
- 15 título (18 mg) en forma de un polvo blanquecino. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,20 (3H, t), 1,28-1,91 (14H, m), 2,80-2,96 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,50-3,58 (2H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 3,90-3,98 (2H, m), 4,03 (2H, c), 4,60-4,70 (1H, m), 6,65 (1H, s a), 7,88 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,09; EM (EN<sup>+</sup>) 417, (EN<sup>-</sup>) 415.

**Ejemplo 14:**

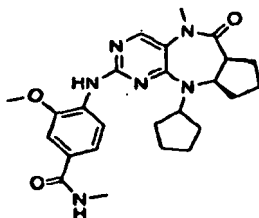
- 20 **4-(6,7,8,9-tetrahidro-5,9-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)benzamida (I-14)**



- Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,65-1,67 (2H, m), 1,83-1,85 (2H, m), 2,33-2,36 (3H, m), 2,50-2,53 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,69-3,71 (2H, m), 3,94 (3H, s), 7,48-7,53 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,11 (2H, m), 8,46 (1H, m); tr de HPLC (min): 6,75; EM (EN<sup>+</sup>) 454, (EN<sup>-</sup>) 452.

**Ejemplo 15:**

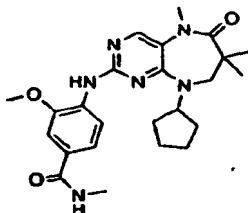
**4-((3aR,10aS)-4-ciclopentil-9-metil-10-oxo-1,2,3,3a,4,9,10,10a-octahidro-4,5,7,9-tetraaza-benzo[f]azulen-6-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-15)**



5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,40-1,60 (9H, m), 1,66-1,69 (2H, m), 1,79 (1H, m), 1,86-1,87 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,80 (3H, d), 3,20 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,14 (1H, m), 7,55 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,95 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,45; EM (EN<sup>+</sup>) 465, (EN<sup>-</sup>) 463.

10 **Ejemplo 16:**

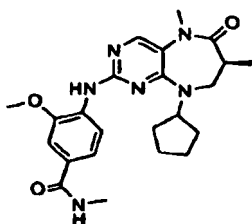
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-16)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,62-1,65 (4H, m), 1,74 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,79 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,36-3,40 (2H, m), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,30 (1H, m), 8,37 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,23; EM (EN<sup>+</sup>) 453, (EN<sup>-</sup>) 451.

**Ejemplo 17:**

20 **4-((S)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-17)**

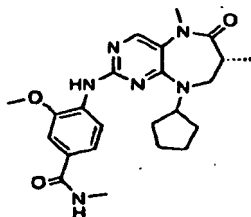


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 1,03-1,07 (3H, m), 1,55-1,61 (4H, m), 1,70-1,78 (4H, m), 1,99 (1H, m), 2,80 (3H, m), 3,18 (3H, s), 3,56-3,61 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,80 (1H, m), 7,50-7,52 (1H, m), 7,58 (1H, m)', 8,07-8,10 (1H, m), 8,13 (1H, s a), 8,47 (1H, m), 9,25 (1H, s a);. Tr de HPLC (min): 8,92; EM (EN<sup>+</sup>) 439, (EN<sup>-</sup>) 437.

5 **Ejemplo 18:**

**4-((R)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-18)**

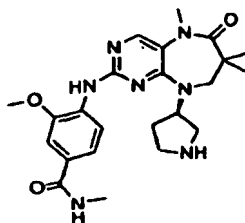


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

10 DMSO D<sup>6</sup> 1,03-1,07 (3H, m), 1,56-1,60 (4H, m), 1,72-1,78 (4H, m), 1,98 (1H, m), 2,80 (3H, m), 3,19 (3H, m), 3,57-3,63 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,81 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,60 (1H, m), 8,06 (1H, d), 8,15 (1H, m), 8,50 (1H, d), 9,49 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,92; EM (EN<sup>+</sup>) 439, (EN<sup>-</sup>) 437.

**Ejemplo 19:**

15 **4-(6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-9-((R)-pirrolidin-3-il)-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-19)**



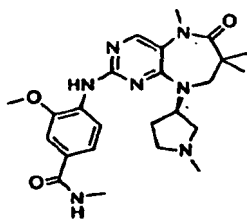
Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

20 DMSO D<sup>6</sup> 1,118 (3H, s), 1,124 (3H, s), 2,04 (1H m), 2,27 (1H, m), 2,80 (3H, d), 3,11-3,28 (5H, m), 3,40-3,56 (4H, m), 3,93 (3H, s), 5,42 (1H, quint.), 7,53-7,57 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,39 (1H, c), 8,55 (1H, s a), 9,05 (1H, s a), 9,12 (1H, s a); tr de HPLC (min): 6,14; EM (EN<sup>+</sup>) 454, (EN<sup>-</sup>) 452.

**Ejemplo 20:**

25 **4-(6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-9-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-20)**

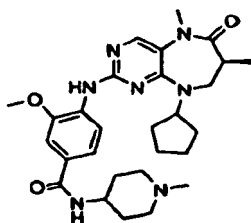
73



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11-1,15 (6H, m), 2,00-2,41 (2H m), 2,80 (3H, d), 2,85-2,95 (3H, m), 3,10-3,40 (5H, m), 3,51-3,80 (4H, m), 3,93 (3H, s), 5,36-5,60 (1H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 8,04-8,13 (2H, m), 8,46 (1H, m), 8,93-9,13 (1H, s a), 10,38-10,77 (1H, s a); tr de HPLC (min): 7,25; EM (EN<sup>+</sup>) 468, (EN<sup>-</sup>) 466.

#### **Ejemplo 21:**

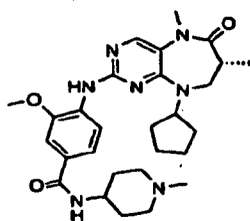
**4-((S)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-21)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,06-1,07 (3H, d), 1,56-2,03 (14H, m), 2,70 (3H, d), 3,09 (3H, m), 3,19 (3H, s), 3,58-3,64 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,84 (1H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,59 (1H, d), 9,61 (1H, s a), 10,77 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,00; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

#### **Ejemplo 22:**

**4-((R)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-22)**

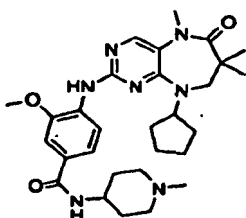


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,06-1,07 (3H, d), 1,56-1,98 (14H, m), 2,71 (3H, d), 3,02-3,08 (3H, m), 3,19 (3H, s), 3,58-3,64 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,05 (1H, m), 4,83 (1H, m), 7,57-7,64 (2H, m), 8,09 (1H, m),

8,23 (1H, s), 8,60 (1H, d), 9,64 (1H, s a), 10,81 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,11; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

**Ejemplo 23:**

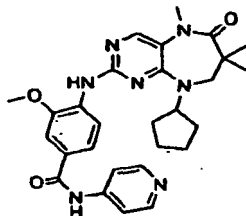
5 **4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (1-23)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,20 (6H, s), 1,55-2,08 (12H, m), 2,70 (3H, s), 3,00-3,14 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,50-3,85 (4H, m), 3,96 (3H, s), 3,98-4,08 (1H, m), 5,07-5,18 (1H, m), 7,56 (1H, d), 7,65 (1H, s),  
10 8,07 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,57 (1H, d), 9,50 (1H, s a), 10,60 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,55; EM (EN<sup>+</sup>) 536, (EN<sup>-</sup>) 534.

**Ejemplo 24:**

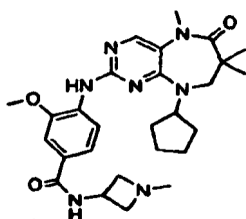
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piridin-4-il)benzamida (I-24)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,20 (6H, s), 1,55-1,90 (8H, m), 3,19 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 4,04 (3H, s), 5,13-5,22 (1H, m), 7,85 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,45 (2H, d), 8,77 (2H, d), 9,18 (1H, s a), 11,78 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,94; EM (EN<sup>+</sup>) 516, (EN<sup>-</sup>) 514.

20 **Ejemplo 25:**

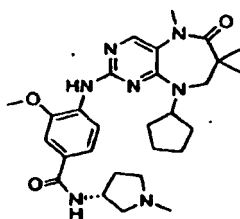
**Procedimiento H: 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida (I-25)**



Se disolvió 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(azetidin-3-il)-3-metoxibenzamida (69 mg, 0,14 mmol) en metanol (1,5 ml). Se añadieron sucesivamente formaldehído acuoso al 37% (66  $\mu$ l, 0,84 mmol) y cianoborohidruro sódico (26 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla en bruto se diluyó con HCl 2 N y después se basificó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El compuesto del título (33 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la cristalización en acetato de etilo. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,55-1,69 (4H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,28 (3H, s), 3,01 (2H, t), 3,38 (2H, s), 3,57 (2H, t), 3,95 (3H, s), 4,39-4,50 (1H, m), 5,12-5,25 (1H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,63 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,60; EM (EN<sup>+</sup>) 508, (EN<sup>-</sup>) 506.

**Ejemplo 26:**

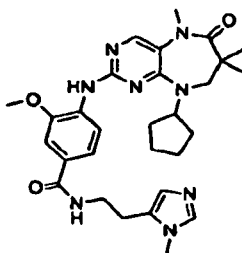
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)benzamida (I-26)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,01 (6H, s), 1,52-1,94 (9H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,35-2,42 (1H, m), 2,8-2,68 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,36-4,47 5,13-5,26 (1H, m), 7,46-7,56 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,33-8,41 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,71; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

**Ejemplo 27:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-(1-metil-1H-imidazo-5-il)etil)benzamida (I-27)**

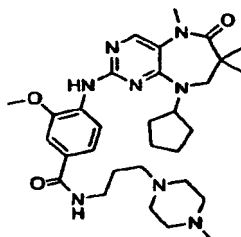


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 1,01 (6H, s), 1,55-1,94 (8H, m), 2,77-2,85 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,45-3,50 (2H, m), 3,58 (3H, s), 5,15-5,25 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,55-8,59 (1H, m); tr de HPLC (min): 9,10; EM (EN<sup>+</sup>) 547, (EN<sup>-</sup>) 545.

**Ejemplo 28:**

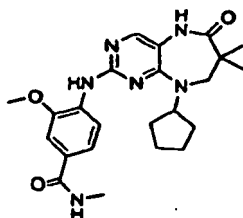
- 5 **4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)benzamida (I-28)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,53-1,95 (12H, m), 2,15 (3H, s), 2,20-2,45 (8H, m), 3,19 (3H, s), 3,22-3,30 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,10-5,21 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,30-8,40 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,37; EM (EN<sup>+</sup>) 579, (EN<sup>-</sup>) 577.

**Ejemplo 29:**

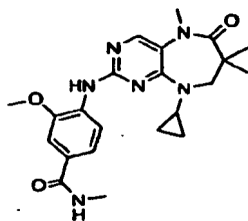
- 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-7,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-29)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,59-1,60 (4H, m), 1,75-1,82 (4H, m), 2,80 (3H, d), 3,45 (2H, m), 3,93 (3H, s), 5,21 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,05 (1H, m), 8,44 (1H, m), 9,00 (1H, s muy a), 9,76 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,97; EM (EN<sup>+</sup>) 439, (EN<sup>-</sup>) 437.

20 **Ejemplo 30:**

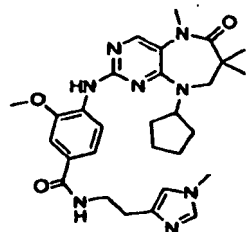
- 4-(9-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-30)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,83 (2H, m), 0,96 (2H, c), 1,16 (6H, s), 2,79 (3H, d), 3,09 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,96 (3H, s), 7,52-7,56 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,38 (1H, c), 8,53 (1H, d), 9,12 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,26; EM (EN<sup>+</sup>) 425, (EN<sup>-</sup>) 423.

#### **Ejemplo 31:**

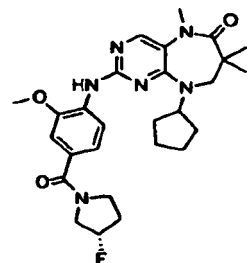
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-(1-metil-1H-imidazo-4-il)etil)benzamida (I-31)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,55-1,68 (4H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,70 (2H, t), 3,19 (3H, s), 3,39 (2H, s), 3,93-3,51 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,95 (3H, s), 5,14-5,25 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,43-7,52 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,41-8,46 (1H, m); tr de HPLC (min): 9,16; EM (EN<sup>+</sup>) 547, (EN<sup>-</sup>) 545.

#### **Ejemplo 32:**

**9-Ciclopentil-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxifenilamino]-5,7,7-trimetil-5,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-ona (I-32)**

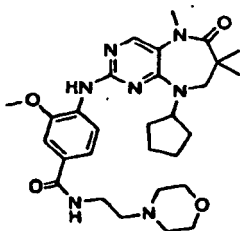


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,60-2,27 (10H, m), 3,25 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,65-3,90 (4H, m), 3,98 (3H, s), 5,18-5,29 (1H, m), 5,30-5,53 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,03 (1H, s),

8,39 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,67; EM (EN<sup>+</sup>) 411, (EN<sup>-</sup>) 409.

**Ejemplo 33:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-morfolinoetil)benzamida (I-33)**



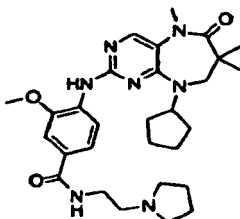
5

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,55-1,92 (8H, m), 2,38-2,52 (6H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,36-3,44 (2H, m), 3,54-3,63 (4H, m), 3,94 (3H, s), 5,12-5,22 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,26 (1H, s a), 8,37 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,26; EM (EN<sup>+</sup>) 552, (EN<sup>-</sup>) 550.

10

**Ejemplo 34:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida (I-34)**

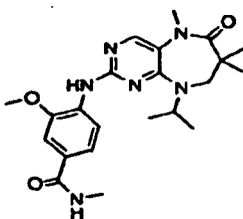


15

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,55-1,93 (12H, m), 2,52-2,73 (6H, m), 3,19 (3H, s), 3,39 (2H, s), 2,28-2,46 (2H, m), 3,95 (3H, s), 5,13-5,22 (1H, m), 7,43-7,50 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,34-8,42 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,17; EM (EN<sup>+</sup>) 536, (EN<sup>-</sup>) 534.

**Ejemplo 35:**

**4-(6,7,8,9-tetrahidro-9-isopropil-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-35)**

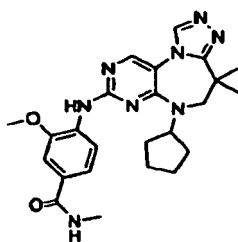


20

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 1,23 (6H, d), 2,80 (3H, d), 3,18 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,95 (3H, s), 5,09 (1H, sept.), 7,53 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,41 (1H, c), 9,15 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,63; EM (EN<sup>+</sup>) 527, (EN<sup>-</sup>) 525.

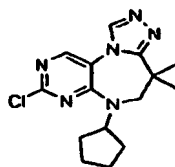
5 **Ejemplo 36:**

**4-(6-Ciclopentil-4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,7,9,10b-hexazabenz[e]azulen-8-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-36)**



Procedimiento I: 8-Cloro-6-Ciclopentil-4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,7,9,10b-hexaazabenz[e]azuleno

10



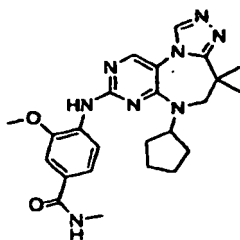
Se calentó 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-7,7-dimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (0,21 g, 0,73 mmol) en oxicloruro de fósforo (6 ml) a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en diclorometano (4 ml). Después, esta última solución se añadió gota a gota a una solución 1 M de hidrazina en tetrahydrofurano (7,27 ml), 7,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La mezcla resultante se disolvió en ortoformiato de trimetilo (4 ml) y se calentó a 110°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,16 g, rendimiento del 69%). RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,37 (6H, s), 1,52-1,88 (8H, m), 3,44 (2H, s), 5,23 (1H, quint.), 8,56 (1H, s), 9,02 (1H, s); EM (EN<sup>+</sup>) 319.

15

20

**4-(6-Ciclopentil-4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,7,9,10b-hexaazabenz[e]azulen-8-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-36)**

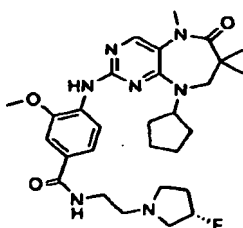
25



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,41 (6H, s), 1,55-1,90 (8H, m), 2,80 (3H, d), 3,50 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,27 (1H, quint.), 7,51 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 8,08 (1H, d), 8,47 (1H, c), 8,51 (1H, s), 8,97 (1H, s a), 9,12 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,54; EM (EN<sup>+</sup>) 463, (EN<sup>-</sup>) 461.

**Ejemplo 37:**

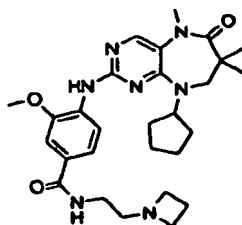
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etil)-3-metoxibenzamida (I-37)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,16 (6H, s), 1,62-2,04 (9H, m), 2,08-2,50 (2H, m), 2,60-3,00 (5H, m), 3,25 (3H, s), 3,43-3,48 (2H, m), 3,44 (2H, s), 4,00 (3H, s), 5,17-5,38 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,35-8,48 (1H, m), 8,43 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,57; EM (EN<sup>+</sup>) 554, (EN<sup>-</sup>) 552.

**Ejemplo 38:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-azetidin-1-il)etil)-3-metoxibenzamida (I-38)**

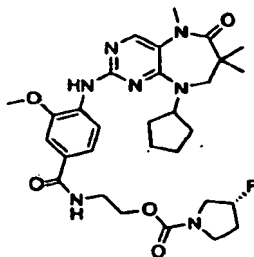


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,55-2,04 (10H, m), 2,35-2,55 (2H, m), 3,08-3,25 (6H, m), 3,20 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,75-3,95 (1H, m), 3,94 (3H, s), 5,15-5,25 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,68

(1H, s), 7,80 (1H, s), 8,24-8,30 (1H, m), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,31; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

**Ejemplo 39:**

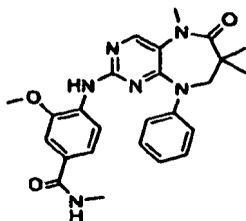
**2-[4-(9-Ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoilamino]-etil éster del ácido (R)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico (I-39)**



Preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,55-1,96 (8H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,88 (2H, s), 3,45-3,58 (6H, m), 3,94 (3H, s), 4,09-4,20 (2H, m), 7,46 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,43-8,47 (1H, m); tr de HPLC (min): 9,49; EM (EN<sup>+</sup>) 598, (EN<sup>-</sup>) 596.

**Ejemplo 40:**

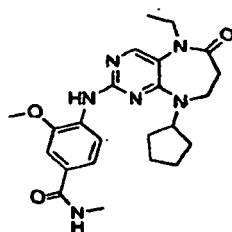
**4-(6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-9-fenil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-40)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,29 (6H, s), 2,78 (3H, d), 3,29 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,86 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 7,38-7,42 (3H, m), 7,52-7,57 (1H, m), 7,61 (2H, t), 8,26-8,30 (2H, m), 8,86 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,59; EM (EN<sup>+</sup>) 461, (EN<sup>-</sup>) 459.

**Ejemplo 41:**

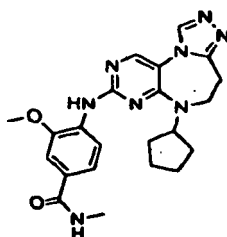
**4-(9-ciclopentil-5-etil-6,7,8,9-tetrahidro-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-41)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,00 (3H, t), 1,56-1,76 (6H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 2,79 (3H, d), 3,61-3,64 (2H, m), 3,70 (2H, c), 3,94 (3H, s), 4,74 (1H, dt), 7,47 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,86 (1H, s a), 8,13 (1H, s), 8,28-8,33 (1H, m), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,76; EM (EN<sup>+</sup>) 439, (EN<sup>-</sup>) 437.

#### **Ejemplo 42:**

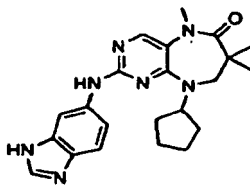
**4-(6-Ciclopentil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,7,9,10b-hexaazabenz[e]azulen-8-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-42)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,63-1,71 (4H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 2,85 (3H, d), 3,26-3,31 (2H, m), 3,62-3,67 (2H, m), 3,99 (3H, s), 5,26 (1H, dt), 7,53 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,34-8,39 (1H, m), 8,45 (1H, s), 9,01 (1H, s); tr de HPLC (min): 7,88; EM (EN<sup>+</sup>) 435, (EN<sup>-</sup>) 433.

#### **Ejemplo 43:**

**2-(1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-43)**

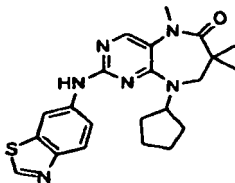


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,52-1,65 (4H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,40 (2H, s), 5,25 (1H, dt), 7,69-7,76 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,26 (1H, s a), 9,31 (1H, s a), 9,67

(1H, s a); tr de HPLC (min): 8,52; EM (EN<sup>+</sup>) 406, (EN<sup>-</sup>) 404.

**Ejemplo 44:**

**2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-44)**

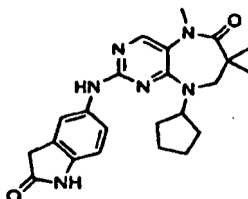


5

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,57-1,68 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,43 (2H, s), 5,22 (1H, dt), 7,62 (1H, dd), 7,97 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,65 (1H, s a), 9,21 (1H, s), 9,70 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,99; EM (EN<sup>+</sup>) 423, (EN<sup>-</sup>) 421.

10 **Ejemplo 45:**

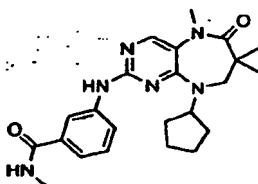
**2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-45)**



15 DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,47-1,63 (4H, m), 1,64-1,78 (2H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,47 (2H, s), 5,13 (1H, dt), 6,79 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,83 (1H, s), 9,60 (1H, s a), 10,33 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,59; EM (EN<sup>+</sup>) 421, (EN<sup>-</sup>) 419.

**Ejemplo 46:**

20 **3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (I-46)**

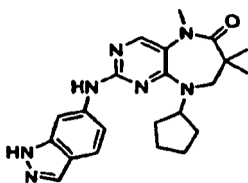


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,50-1,62 (4H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 2,77 (3H, d),

3,19 (3H, s), 3,44 (2H, s), 7,39 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 8,34-8,39 (1H, m), 9,85 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,80; EM (EN<sup>+</sup>) 423, (EN<sup>-</sup>) 421.

**Ejemplo 47:**

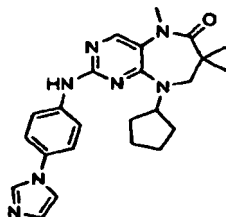
5 **2-(1H-indazo-6-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-47)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,51-1,77 (6H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,46 (2H, s), 5,21 (1H, dt), 7,25 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,01 (1H, s), 9,98 (1H, s a), 12,97 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,25; EM (EN<sup>+</sup>) 406, (EN<sup>-</sup>) 404.

**Ejemplo 48:**

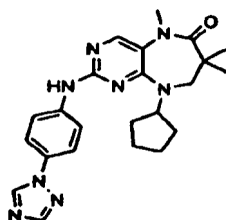
**2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-48)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,56-1,69 (4H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,42 (2H, s), 5,23 (1H, dt), 7,69 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,87-7,93 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,23 (1H, dd), 9,58 (1H, s), 9,79 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,75; EM (EN<sup>+</sup>) 432, (EN<sup>-</sup>) 430.

**Ejemplo 49:**

20 **2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-49)**

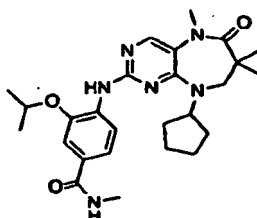


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,57-1,68 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 3,19 (3H, s),

3,45 (2H, s), 5,19 (1H, dt), 7,75-7,83 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,22 (1H, s), 9,23 (1H, s), 9,88 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,45; EM (EN<sup>+</sup>) 433, (EN<sup>-</sup>) 431.

**Ejemplo 50:**

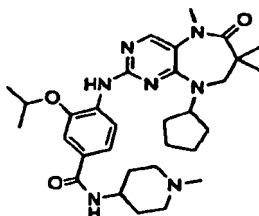
5 **4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-isopropoxi-N-metilbenzamida (I-50)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,36 (6H, d), 1,57-1,70 (4H, m), 1,70-1,81 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,78 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,39 (2H, s), 4,68-4,78 (1H, m), 5,08-5,18 (1H, m), 7,44 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,30-8,35 (1H, m), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,84; EM (EN<sup>+</sup>) 481, (EN<sup>-</sup>) 479.

**Ejemplo 51:**

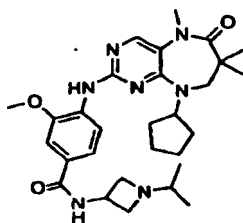
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-isopropoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-51)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,35 (6H, d), 1,55-2,05 (14H, m), 2,19, (3H, s), 2,78-2,87 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,39 (2H, s), 3,22-3,30 (1H, m), 4,73-4,82 (1H, m), 5,09-5,20 (1H, m), 7,47 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,05; EM (EN<sup>+</sup>) 564, (EN<sup>-</sup>) 562.

**Ejemplo 52:**

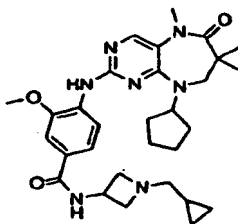
20 **4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-isopropilazetidín-3-il)-3-metoxibenzamida (I-52)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,89 (6H, d), 1,10 (6H, s), 1,55-1,93 (8H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,90-3,06 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,48-3,61 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,35-4,47 (1H, m), 5,17-5,26 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,63 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,60; EM (EN<sup>+</sup>) 536, (EN<sup>-</sup>) 534.

#### **Ejemplo 53:**

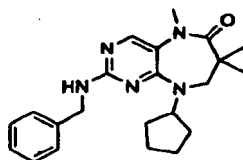
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il)-3-metoxibenzamida (I-53)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,00-0,05 (2H, m), 0,30-0,35 (2H, m), 0,50-0,71 (1H, m), 1,00 (6H, s), 1,47-1,85 (8H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 2,88-3,00 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,29 (2H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,32-4,42 (1H, m), 5,04-5,14 (1H, m), 7,38 (1H, d), 4,41 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,53 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,68; EM (EN<sup>+</sup>) 548, (EN<sup>-</sup>) 546.

#### **Ejemplo 54:**

**Procedimiento J: 2-(bencilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-54)**

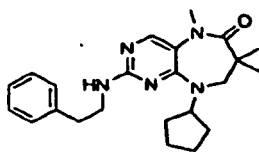


A 2-Cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (50 mg, 0,162 mmol) en "butanol (2 ml) se le añadieron bencilamina (71 µl, 0,648 mmol) y diisopropiletilamina (113 µl, 0,648 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140°C en un microondas durante 90 minutos. La mezcla en bruto se concentró al vacío y se purificó por

HPLC preparativa de fase inversa [Waters Sunfire C18, 10 uM, columna de 100 Å, gradiente 10%-95% de B (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH<sub>3</sub>CN) durante 16 minutos a 25 ml/min], proporcionando el compuesto del título (33 mg) en forma de un polvo blanquecino. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,46-1,58 (4H, m), 1,60-1,74 (4H, m), 3,13 (3H, s), 3,42 (2H, s), 4,52 (2H, d), 4,95-5,04 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,31-7,39 (4H, m), 7,83 (1H, s), 8,64 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,36; EM (EN<sup>+</sup>) 380, (EN<sup>-</sup>) 378.

**Ejemplo 55:**

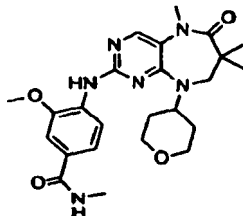
**9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-2-(fenetilamino)-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-55)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento J. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,07 (6H, s), 1,51-1,60 (4H, m), 1,62-1,72 (2H, m), 1,77-1,89 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,31 (2H, d), 3,36-3,45 (2H, m), 5,18-5,28 (1H, m), 7,17-7,24 (3H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,78 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,64; EM (EN<sup>+</sup>) 394, (EN<sup>-</sup>) 392.

**Ejemplo 56:**

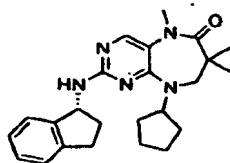
**4-(6,7,8,9-tetrahidro-9-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-56)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,63 (2H, d a), 1,91 (2H, dc), 2,82 (3H, d), 3,18 (3H, s), 3,37 (2H, t), 3,57 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,01 (2H, dd), 4,92 (1H, tt), 7,57 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,51 (1H, c), 9,32 (1H, s a); tr de HPLC (min): 7,94; EM (EN<sup>+</sup>) 469, (EN<sup>-</sup>) 467.

**Ejemplo 57:**

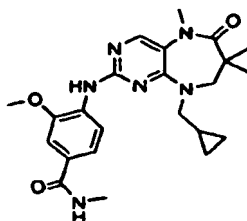
**2-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-57)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento J. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,08 (6H, s), 1,41-1,57 (4H, m), 1,59-1,82 (4H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 2,36-2,45 (1H, m), 2,74-2,84 (1H, m), 2,90-2,98 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,29 (2H, d), 5,01-5,16 (1H, m), 5,32-5,44 (1H, m), 6,94 (1H, s a), 7,11-7,24 (4H, m), 7,81 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,83; EM (EN<sup>+</sup>) 406, (EN<sup>-</sup>) 404.

**Ejemplo 58:**

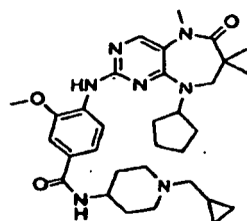
**4-(9-(ciclopropilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-58)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,27-0,35 (2H, m), 0,47-0,53 (2H, m), 1,15-1,25 (7H, m), 2,80 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,66 (2H, d), 3,72 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,51 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,46 (1H, c), 9,15 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,72; EM (EN<sup>+</sup>) 439, (EN<sup>-</sup>) 437.

**Ejemplo 59:**

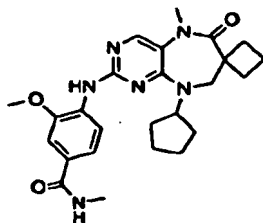
**4-(9-(ciclopropilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida (I-59)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,00-0,05 (2H, m), 0,30-0,35 (2H, m), 0,50-0,71 (1H, m), 1,00 (6H, s), 1,47-1,85 (8H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 2,88-3,00 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,29 (2H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,32-4,42 (1H, m), 5,04-5,14 (1H, m), 7,38 (1H, d), 4,41 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,53 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,68; EM (EN<sup>+</sup>) 548, (EN<sup>-</sup>) 546.

**Ejemplo 60:**

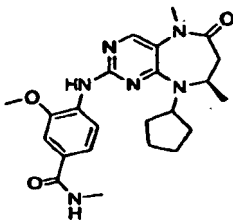
**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclobutano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-60)**



- 5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,67-1,89 (9H, m), 2,08-2,10 (2H, m), 2,30-2,40 (3H, m), 2,85 (3H, d), 3,27 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,99 (3H, s), 4,88 (1H, quint.), 7,52 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,44 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,30; EM (EN<sup>+</sup>) 465, (EN<sup>-</sup>) 463.

**Ejemplo 61:**

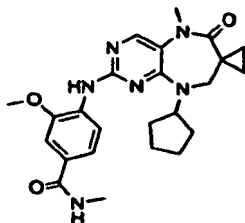
- 10 **4-((R)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-61)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,18 (3H, d), 1,31-1,49 (1H, m), 1,60-1,81 (5H, m), 1,90-1,96 (1H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,78 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,03 (1H, t), 4,66 (1H, quint.), 7,46 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,78 (1H, m), 8,10 (1H, s), 8,30-8,34 (2H, m); tr de HPLC (min): 8,70; EM (EN<sup>+</sup>) 439, (EN<sup>-</sup>) 437.

**Ejemplo 62:**

- 20 **4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-62)**

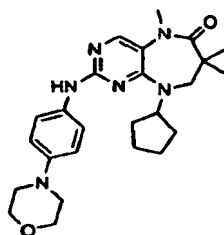


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 0,66-0,69 (2H, m), 0,88-0,92 (2H, m), 1,48-1,72 (6H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,78 (3H, d), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,85 (1H, quint.), 7,46 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,33 (1H, m), 8,40 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,80; EM (EN<sup>+</sup>) 451, (EN<sup>-</sup>) 449.

5 **Ejemplo 63:**

**2-(4-morfolinofenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-63)**

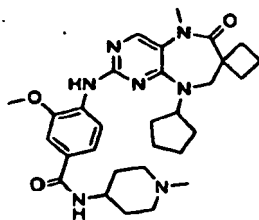


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

10 DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,48-1,85 (8H, m), 3,10 (4H, t), 3,16 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,75 (4H, t), 5,11 (1H, dt), 6,98 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,84 (1H, s), 10,01 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,47; EM (EN<sup>+</sup>) 451, (EN<sup>-</sup>) 449.

**Ejemplo 64:**

15 **4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclobutano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-64)**

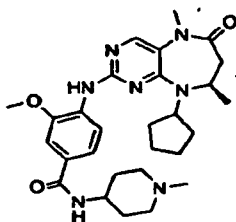


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

20 DMSO D<sup>6</sup> 1,53-1,71 (9H, m), 1,78-1,99 (6H, m), 2,08-2,12 (2H, m), 2,20-2,33 (6H, m), 2,77-2,96 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,83 (1H, quint.), 7,48 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,13 (1H, d a), 8,37 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,50; EM (EN<sup>+</sup>) 548, (EN<sup>-</sup>) 546.

**Ejemplo 65:**

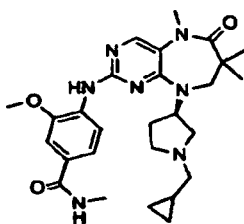
**4-((R)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-65)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,27 (3H, d), 1,33-1,42 (1H, m), 1,56-1,79 (9H), 1,91-2,02 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,41-2,54 (1H, m), 2,66-2,75 (1H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,00-4,05 (1H, m), 4,64 (1H, quint.), 7,48 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,32 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,50; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

**Ejemplo 66:**

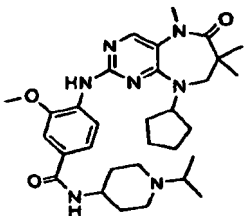
**4-(9-((R)-1-ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-66)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,27-0,35 (2H, m), 0,47-0,53 (2H, m), 1,15-1,25 (7H, m), 2,80 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,66 (2H, d), 3,72 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,51 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,46 (1H, c), 9,15 (1H, s a); tr de HPLC (min): 7,93; EM (EN<sup>+</sup>) 508, (EN<sup>-</sup>) 507.

**Ejemplo 67:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(isopropil)peridin-4-il)-3-metoxibenzamida (I-67)**

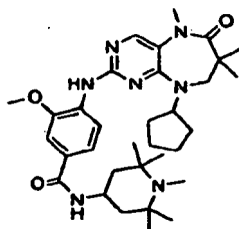


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN CDCl<sub>3</sub> 1,05 (6H, d), 1,13 (6H, s), 1,40-2,41 (13H, m), 2,78-2,95 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,90-4,01 (1H, m), 5,18-5,30 (1H, m), 5,96-6,01 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,19 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,41 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,06; EM (EN<sup>+</sup>)

564, (EN<sup>-</sup>) 56,2.

**Ejemplo 68:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-benzamida (I-68)**



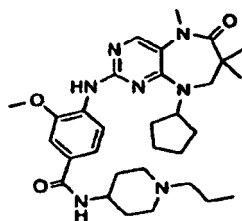
5

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN CDCl<sub>3</sub> 1,07 (12H, s), 1,20 (6H, s), 1,40-1,95 (11H, m), 2,28 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,90 (3H, s), 4,30-4,40 (1H, m), 5,20-5,29 (1H, m), 5,33-5,43 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,19 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,41 (1H, d); PLC tr (min): 9,07; EM (EN<sup>+</sup>) 591, (EN<sup>-</sup>) 590.

10

**Ejemplo 69:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-(propilpiperidin-4-il)benzamida (I-69)**



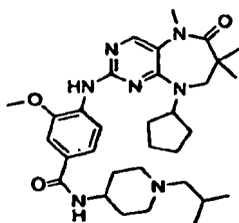
15

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN CDCl<sub>3</sub> 0,85 (3H, t), 1,13 (6H, s), 1,17-1,21 (2H, m), 1,47-2,40 (19H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 5,18-5,28 (1H, m), 5,95-6,00 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,18 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,41 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,45; EM (EN<sup>+</sup>) 564, (EN<sup>-</sup>) 562.

20

**Ejemplo 70:**

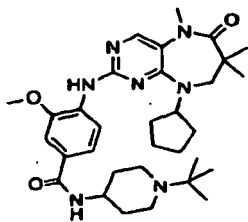
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(isobutylpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamida (I-70)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN  $\text{CDCl}_3$  0,85 (6H, d), 1,13 (6H, s), 1,41-2,15 (16H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,90-3,97 (1H, m), 5,20-5,29 (1H, m), 5,91-5,97, (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,41 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,83; EM ( $\text{EN}^+$ ) 578, ( $\text{EN}^-$ ) 576.

#### **Ejemplo 71:**

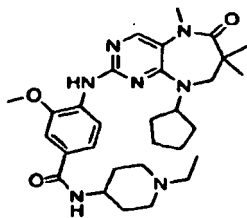
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-terc-butilpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamida (I-71)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN  $\text{CDCl}_3$  1,10 (9H, s), 1,13 (6H, s), 1,40-2,09 (12H, m), 2,26-2,36 (2H, m), 2,97-3,10 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,30-3,10 (1H, m), 5,18-5,28 (1H, m), 5,95-6,01 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,41 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,83; EM ( $\text{EN}^+$ ) 578, ( $\text{EN}^-$ ) 576.

#### **Ejemplo 72:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(etilpiperidin-4-il)-3-metoxibenzamida (I-72)**

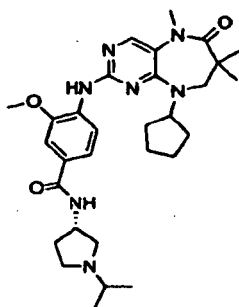


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN  $\text{CDCl}_3$  1,22 (3H, t), 1,26 (6H, s), 1,50-2,18 (11H, m), 2,20-2,34 (2H, m), 2,58 (2H, c), 3,06-3,13 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,39 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,02-4,15 (1H, m), 5,27-5,37 (1H, m), 6,00-

6,07 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,28 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,50 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,12; EM (EN<sup>+</sup>) 550, (EN<sup>-</sup>) 548.

**Ejemplo 73:**

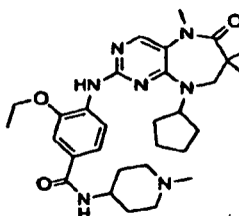
5 **4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((S)-1-isopropilpirrolidin-3-il)-3-metoxibenzamida (I-73)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,02-1,14 (12H, m), 1,53-2,23 (10H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,45-3,00 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,40 (1H, m), 5,19 (1H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,33-8,40 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,42; EM (EN<sup>+</sup>) 551, (EN<sup>-</sup>) 549.

**Ejemplo 74:**

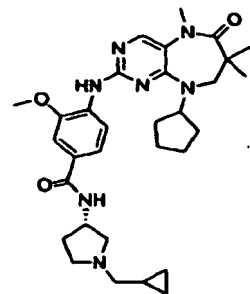
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-etoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-74)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN CDCl<sub>3</sub> 1,18 (6H, s), 1,43 (3H, t), 1,50 (2H, m a), 1,69 (6H, m a), 1,97 (4H, m a), 2,22 (2H, m a), 2,32 (3H, s), 2,89 (2H, m a), 3,21 (3H, s), 3,31 (2H, s), 4,05 (1H, m a), 4,15 (2H, c), 5,22 (1H, m), 6,10 (NH), 7,17 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,60 (NH), 7,78 (1H, s), 8,41 (1H, m); tr de HPLC (min): 9,93; EM (EN<sup>+</sup>) 550, (EN<sup>-</sup>) 548.

20 **Ejemplo 75:**

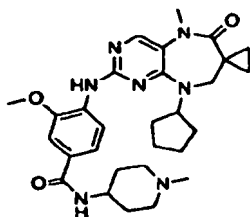
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)-3-metoxibenzamida (I-75)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN DMSO  $D^6$  -0,01 (2H, c), 0,35 (2H, m), 0,76 (1H, sept.), 1,00 (6H, s), 1,45-1,85 (9H, m), 2,07 (1H, m), 2,18 (2H, d), 2,35-2,47 (2H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,28 (2H, s), 3,85 (3H, s), 4,31 (1H, sext.), 5,09 (1H, quint.), 7,40-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,24-8,29 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,67; EM ( $EN^+$ ) 562, ( $EN^-$ ) 561.

#### **Ejemplo 76:**

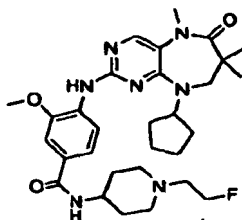
**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-76)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO  $D^6$  0,73-0,75 (2H, m), 0,91-0,98 (2H, m), 1,51-1,79 (8H, m), 1,84-2,00 (5H, m), 2,31-2,42 (4H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,54 (2H, s), 3,81-3,94 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,91 (1H, quint.), 7,54 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,58 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,45 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,90; EM ( $EN^+$ ) 532, ( $EN^-$ ) 534.

#### **Ejemplo 77:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-3-metoxibenzamida (I-77)**

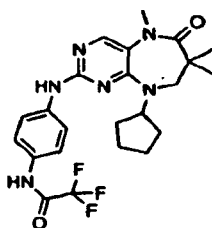


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento H. RMN  $CDCl_3$  1,13 (6H, s), 1,40-1,80 (7H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,23-2,34 (2H, m),

2,66-2,78 (2H, m), 2,93-3,02 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,30 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,90-4,04 (1H, m), 1,45-1,64 (2H, m), 5,16-5,28 (1H, m), 5,85-5,95 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,42 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,58; EM (EN<sup>+</sup>) 568, (EN<sup>-</sup>) 566.

5 **Ejemplo 78:**

**N-(4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (I-78)**

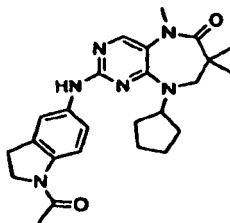


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

10 DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,52-1,68 (4H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,79-1,94 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,43 (2H, s), 5,16 (1H, dt), 7,60 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,92 (1H, s), 9,64 (1H, s a), 11,19 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,90; EM (EN<sup>+</sup>) 477, (EN<sup>-</sup>) 475.

**Ejemplo 79:**

15 **2-(1-acetilindolin-5-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-79)**

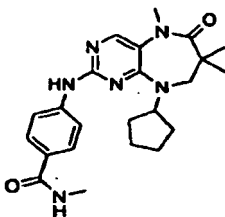


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

20 DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,50-1,68 (4H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,14 (3H, s), 3,12 (2H, t), 3,16 (3H, s), 3,44 (2H, s), 4,10 (2H, t), 5,15 (1H, dt), 7,26 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,86 (1H, s); 7,97 (1H, d), 9,65 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,37; EM (EN<sup>+</sup>) 449, (EN<sup>-</sup>) 447.

**Ejemplo 80:**

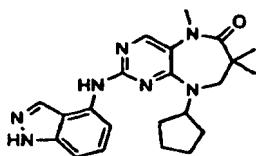
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (I-80)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,55-1,69 (4H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 2,78 (3H, d), 3,18 (3H, s), 3,45 (2H, s), 5,20 (1H, dt), 7,71 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,97 (1H, s), 8,27-8,34 (1H, m), 9,86 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,73; EM (EN<sup>+</sup>) 423, (EN<sup>-</sup>) 421.

**Ejemplo 81:**

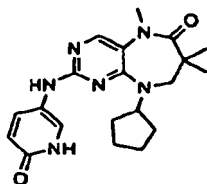
**2-(1H-indazol-4-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-81)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,41-1,79 (8H, m), 3,20 (3H, s), 3,44 (2H, s), 5,10 (1H, dt), 7,22-7,34 (2H, m), 7,51-7,59 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,27 (1H, s), 9,91 (1H, s a), 13,10 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,32; EM (EN<sup>+</sup>) 406, (EN<sup>-</sup>) 404.

**Ejemplo 82:**

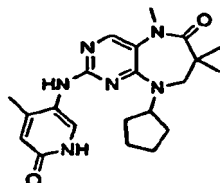
**2-(1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-82)**



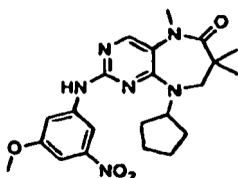
Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,48-1,84 (8H, m), 3,16 (3H, s), 3,45 (2H, s), 5,00-5,09 (1H, m), 6,39 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,81 (1H, s), 9,45 (1H, s a); tr de HPLC (min): 7,77; EM (EN<sup>+</sup>) 383, (EN<sup>-</sup>) 381.

**Ejemplo 83:**

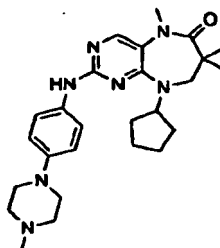
**2-(1,6-dihidro-4-metil-6-oxopiridin-3-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-**

**pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-83)**

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,39-1,78 (8H, m), 2,04 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,48 (2H, s), 6,30 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,75 (1H, s a), 9,39 (1H, s a); tr de HPLC (min): 7,86; EM (EN<sup>+</sup>) 397, (EN<sup>-</sup>) 395.

**Ejemplo 84:****2-(3-metoxi-5-nitrofenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-84)**

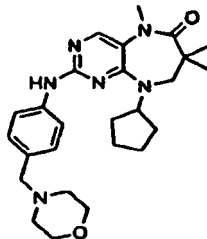
Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 1,56-1,77 (6H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,42 (2H, s), 3,86 (3H, s), 5,29 (1H, dt), 7,33 (1H, t), 7,60 (1H, t), 8,01 (1H, s), 8,41 (1H, t), 9,88 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,48; EM (EN<sup>+</sup>) 441, (EN<sup>-</sup>) 439.

**Ejemplo 85:****2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-85)**

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,51-1,65 (4H, m), 1,66-1,75 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,86-2,94 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,12-3,24 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,53 (2H, d), 3,79 (2H, d), 5,13 (1H, dt), 7,00 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,90 (1H, s), 9,75 (1H, s a), 9,86 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,66; EM (EN<sup>+</sup>) 464, (EN<sup>-</sup>) 462.

**Ejemplo 86:**

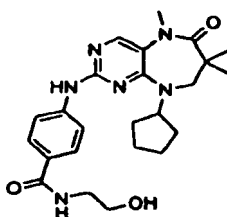
**2-(4-morfolinometil)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-86)**



5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 1,53-1,67 (4H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 3,02-3,17 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,26 (2H, d), 3,40 (2H, s), 3,62 (2H, t), 3,97 (2H, d), 4,28 (2H, d), 5,21 (1H, dt), 7,39 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,97 (1H, s), 9,62 (1H, s a), 9,75 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,82; EM (EN<sup>+</sup>) 465, (EN<sup>-</sup>) 463.

10 **Ejemplo 87:**

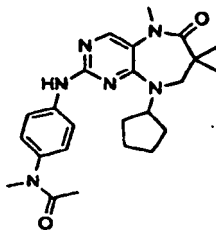
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)benzamida (I-87)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 1,56-1,66 (4H, m), 1,68-1,81 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,20-3,28 (2H, m), 3,41 (2H, s), 4,40 (2H, t), 5,23 (1H, dt), 7,86 (2H, d), 7,92-7,99 (4H, m), 8,01 (1H, s), 9,80 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,74; EM (EN<sup>+</sup>) 453, (EN<sup>-</sup>) 451.

**Ejemplo 88:**

20 **N-(4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)-N-metilacetamida (I-88)**

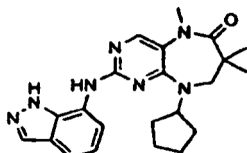


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 1,52-1,65 (4H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 1,77 (3H, s), 1,77-1,86 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,44 (2H, s), 5,13 (1H, dt), 7,29 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,93 (1H, s), 9,80 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,38; EM (EN<sup>+</sup>) 437, (EN<sup>-</sup>) 435.

**Ejemplo 89:**

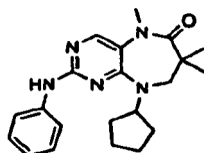
- 5 **2-(1H-indazo-7-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-89)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,40-1,79 (8H, m), 3,20 (3H, s), 3,45 (2H, s), 5,09 (1H, dt), 7,25-7,34 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,26 (1H, s), 9,95 (1H, s a), 13,11 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,33; EM (EN<sup>+</sup>) 406, (EN<sup>-</sup>) 404.

**Ejemplo 90:**

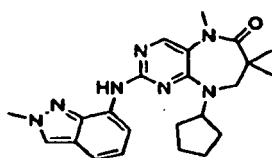
- 9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-2-(fenilamino)-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-90)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,51-1,89 (8H, m), 3,18 (3H, s), 3,45 (2H, s), 5,16 (1H, dt), 7,07 (1H, t), 7,34 (2H, t), 7,59 (2H, d), 7,91 (1H, s), 9,77 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,38; EM (EN<sup>+</sup>) 366, (EN<sup>-</sup>) 364.

20 **Ejemplo 91:**

- 2-(2-metil-2H-indazol-7-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-91)**

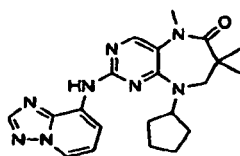


- 25 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,53-1,78 (6H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,53 (2H, s), 4,22

(3H, s), 5,18 (1H, dt), 7,05 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,43 (1H, s), 9,60 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,19; EM (EN<sup>+</sup>) 420.

### **Ejemplo 92:**

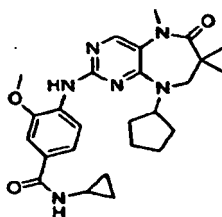
**Procedimiento K: 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-92)**



A 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) y triazolopiridinamina (22 mg, 0,16 mmol) en dioxano (1,5 ml) se les añadieron xantphos (2,8 mg, 0,005 mmol), acetato de paladio (II) (0,7 mg, 0,003 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160°C en un microondas durante 40 minutos. La mezcla en bruto se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [Waters Sunfire C18, 10 uM, columna de 100 Å, gradiente 10% - 95% de B (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B: CH<sub>3</sub>CN) durante 16 minutos a 25 ml/min], proporcionando el compuesto del título en forma de una sal TFA(6,2 mg). RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,53-1,66 (4H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,46 (2H, s), 5,15 (1H, dt), 7,21 (1H, t), 8,05 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,53 (1H, s), 8,64 (1H, d), 9,05 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,71; EM (EN<sup>+</sup>) 407, (EN<sup>-</sup>) 405.

### **Ejemplo 93:**

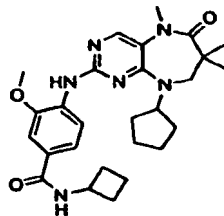
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida (I-93)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,55-0,59 (2H, m), 0,68-0,73 (2H, m), 1,09 (6H, s), 1,54-1,68 (4H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 4,03 (3H, s), 5,16-5,22 (1H, m), 7,43-7,47 (2H, m), 7,70 (1H, s a), 7,99 (1H, s), 8,32-8,35 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,60; EM (EN<sup>+</sup>) 479, (EN<sup>-</sup>) 477.

### **Ejemplo 94:**

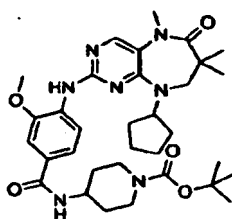
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclobutil-3-metoxibenzamida (I-94)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,58-1,78 (8H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,37-4,46 (1H, m), 5,15-5,23 (1H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,46 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,10; EM (EN<sup>+</sup>) 493, (EN<sup>-</sup>) 491.

**Ejemplo 95:**

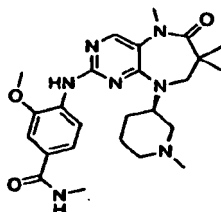
**éster terc-butílico del ácido 4-[4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilmetil)-3-metoxibenzoilamino]-piperidin-1-carboxílico (I-95)**



Preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,45 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,64-1,97 (10H, m), 2,90 (2H, s a), 3,25 (3H, s), 3,44 (2H, s), 4,01 (3H, s), 4,02-4,10 (2H, s a), 5,21-5,32 (1H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,43 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,50; EM (EN<sup>+</sup>) 6,22, (EN<sup>-</sup>) 620.

**Ejemplo 96:**

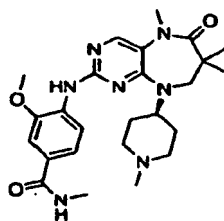
**4-(6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-9-((R)-1-metilpiperidin-3-il)-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-96)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,08 (3H, s), 1,10 (3H, s), 1,5-1,92 (5H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,79 (3H, d), 2,87 (1H, d a), 3,18 (3H, s), 3,42 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,86 (1H, tt), 7,45 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,30 (1H, c), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 7,64; EM (EN<sup>+</sup>) 482, (EN<sup>-</sup>) 480.

**Ejemplo 97:**

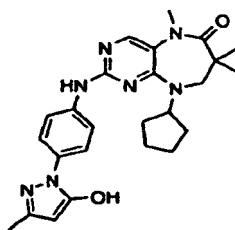
**4-(6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-9-((R)-1-metilpiperidin-4-il)-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-97)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,66 (2H, d a), 1,83 (2H, dc), 2,00-2,15 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,79 (3H, d), 2,92 (2H, d a), 3,18 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,71 (1H, tt), 7,47 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,25-8,34 (2H, m); tr de HPLC (min): 7,28; EM (EN<sup>+</sup>) 482, (EN<sup>-</sup>) 480.

**Ejemplo 98:**

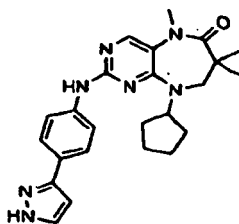
**2-(4-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-98)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,51-1,77 (6H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,12 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,46 (2H, s), 5,17 (1H, dt), 5,36 (1H, s), 7,56-7,68 (4H, m), 7,90 (1H, s), 9,79 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,75; EM (EN<sup>+</sup>) 462, (EN<sup>-</sup>) 460.

**Ejemplo 99:**

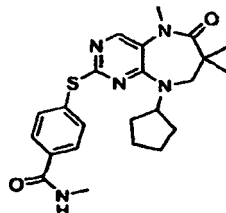
**2-(4-(1H-pirazol-3-il)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-99)**



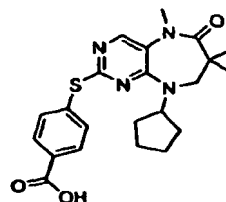
Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,55-1,78 (6H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,48 (2H, s), 5,19 (1H, dt), 6,67 (1H, d), 7,62 (2H, d), 7,70 (1H, d), 7,78 (2H, d), 7,92 (1H, s), 9,93 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,45; EM (EN<sup>+</sup>) 432, (EN<sup>-</sup>) 430.

#### **Ejemplo 100:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-iltio)-N-metil-benzamida (I-100)**



10 Procedimiento L: ácido 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-iltio)-benzoico



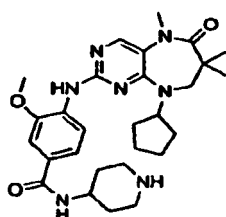
Una solución de 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (100 mg, 0,324 mmol) y ácido 4-mercaptobenzoico (50 mg, 0,324 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió más cantidad de ácido 4-mercaptobenzoico (50 mg, 0,324 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite y se lavó con acetonitrilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0%-10%:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se trituró con MeOH, dando el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 27%) en forma de un sólido de color blanco. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,03 (6H, s), 1,20-1,38 (6H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,27 (2H, s), 4,47 (1H, dt), 7,72 (2H, dd), 7,99 (2H, dd), 8,02 (1H, s); EM (EN<sup>+</sup>) 427, (EN<sup>-</sup>) 425.

La 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-iltio)-N-metil-benzamida (I-100) se ha preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D.

5 RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,03 (6H, s), 1,22-1,44 (6H, m), 1,46-1,58 (2H, m), 2,80 (3H, d), 3,17 (3H, s), 3,28 (2H, s), 4,51 (1H, dt), 7,68 (2H, d), 7,91 (2H, d), 8,02 (1H, s), 8,47-8,53 (1H, m); tr de HPLC (min): 8,86; EM (EN<sup>+</sup>) 440, (EN<sup>-</sup>) 438.

**Ejemplo 101:**

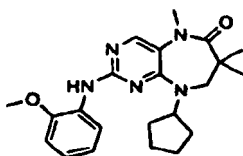
**2-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida (I-101)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento F. RMN MeOD 1,21 (6H, s), 1,61-1,85 (8H, m), 2,02-2,15 (4H, m), 2,85 (2H, t a), 3,23 (2H, d a), 3,39 (3H, s), 3,48 (2H, s), 4,02 (3H, s), 4,03-4,10 (1H, m), 5,36 (1H, quint.), 7,50-7,54 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,48 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,00; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

15 **Ejemplo 102:**

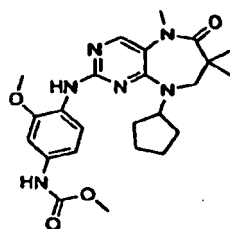
**2-(2-metoxifenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-102)**



20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,48-1,84 (8H, m), 3,18 (3H, s), 3,49 (2H, s), 3,87 (3H, s), 5,07 (1H, dt), 6,99 (1H, dt), 7,14 (1H, dt), 7,19 (1H, dt), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, s), 9,13 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,65; EM (EN<sup>+</sup>) 396, (EN<sup>-</sup>) 394.

**Ejemplo 103:**

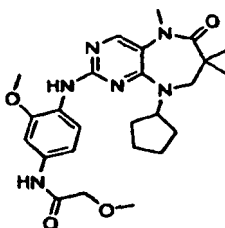
25 **4-(9-Ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxifenilcarbamato de metilo (I-103)**



Preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,56 (4H, m a), 1,71 (2H, m a), 1,82 (2H, m a), 3,17 (3H, s), 3,35 (2H, s), 3,66 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,11 (1H, m a), 6,96 (1H, dd), 7,23 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,98 (1H, d), 9,46 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,60; EM (EN<sup>+</sup>) 469, (EN<sup>-</sup>) 467.

**Ejemplo 104:**

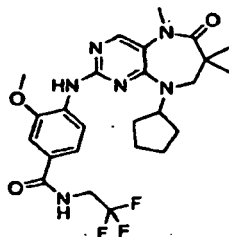
**N-(4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-2-metoxiacetamida (I-104)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,57 (4H, m a), 1,71 (2H, m a), 1,84 (2H, m a), 3,18 (3H, s), 3,35 (2H, s), 3,39 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,98 (2H, s), 5,13 (1H, m a), 7,23 (1H, dd), 7,46 (2H, s), 7-92 (1H, s), 8,06 (1H, d), 9,60 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,50; EM (EN<sup>+</sup>) 483, (EN<sup>-</sup>) 481.

**Ejemplo 105:**

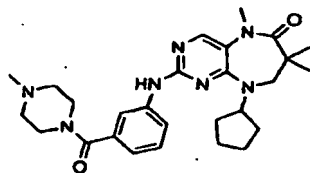
**[4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahydro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-metoxibenzamida (I-105)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,63 (4H, m a), 1,75 (2H, m a), 1,89 (2H, m a), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,10 (2H, m), 5,20 (1H, m), 7,54 (2H, m), 7,73 (NH), 8,00 (1H, s), 8,43 (1H, m), 8,41 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,94; EM (EN<sup>+</sup>) 521, (EN<sup>-</sup>) 519.

**Ejemplo 106:**

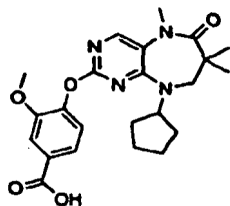
**9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-2-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenilamino]-5,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-ona (I-106)**



- 5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO  $D^6$  1,10 (6H, s), 1,57 (4H, m a), 1,71 (2H, m a), 1,85 (2H, m a), 2,82 - 3,34 (8H, m a), 3,19 (3H, s), 3,36 (3H, s), 5,23 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,96 (2H, m), 9,33 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,12; EM ( $EN^+$ ) 492, ( $EN^-$ ) 490.

**Ejemplo 107:**

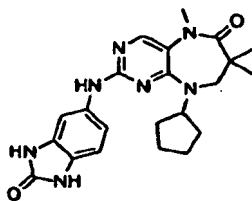
- 10 **Procedimiento M: ácido 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-iloxi)-3-metoxibenzoico (I-107)**



- A 2-cloro-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (100 mg, 0,324 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron ácido vainílico (55 mg, 0,324 mmol) y carbonato potásico (90 mg, 0,648 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 48 horas. Después de enfriar, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en metanol y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [columna Waters Sunfire C18, 10  $\mu$ M, 100 Å, gradiente 10% - 95% de B (disolvente A: TFA al 0,05% en agua; disolvente B:  $CH_3CN$ ) durante 16 minutos a 25 ml/min], proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de TFA (12 mg, rendimiento del 7%). RMN DMSO  $D^6$  1,06 (6H, s), 1,23-1,37 (2H, m), 1,38-1,50 (2H, m), 1,51-1,62 (4H, m), 3,18 (3H, s), 3,34 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,58 (1H, dt), 7,26 (1H, d), 7,56-7,62 (2H, m), 7,99 (1H, s); tr de HPLC (min): 7,18; EM ( $EN^+$ ) 441, ( $EN^-$ ) 439.

**Ejemplo 108:**

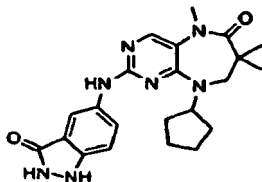
- 25 **2-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzo[d]imidazol-6-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,1,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-108)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,44-1,76 (6H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,46 (2H, s), 5,13 (1H, dt), 6,89 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,81 (1H, s), 9,75 (1H, s a), 10,57 (1H, s), 10,67 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,21; EM (EN<sup>+</sup>) 422, (EN<sup>-</sup>) 420.

**Ejemplo 109:**

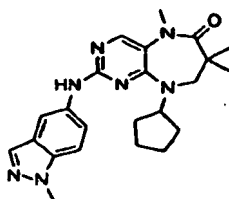
**2-(2,3-dihidro-3-oxo-1H-indazol-5-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-109)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,50-1,74 (6H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,46 (2H, s), 5,18 (1H, dt), 7,27 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,88 (1H, s), 9,76 (1H, s a), 11,28 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,01; EM (EN<sup>+</sup>) 422, (EN<sup>-</sup>) 420.

**Ejemplo 110:**

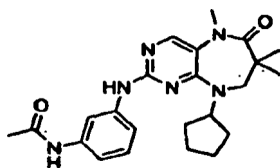
**2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-110)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,43-1,77 (6H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,48 (2H, s), 4,05 (3H, s), 5,14 (1H, dt), 7,48 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,99 (1H, s), 10,01 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,65; EM (EN<sup>+</sup>) 420, (EN<sup>-</sup>) 418.

**Ejemplo 111:**

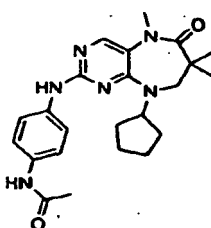
**N-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)acetamida (I-111)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. Tr de HPLC (min): 8,95; EM (EN<sup>+</sup>) 423, (EN<sup>-</sup>) 421.

**Ejemplo 112:**

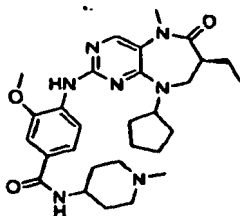
- 5 **N-(4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)acetamida (I-112)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. Tr de HPLC (min): 8,74; EM (EN<sup>+</sup>) 423, (EN<sup>-</sup>) 421.

10 **Ejemplo 113:**

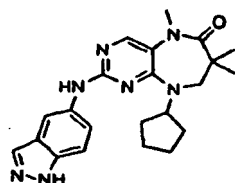
- 4-((S)-9-ciclopentil-7-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[9,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida (I-113)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,88 (3H, t), 1,04 (1H, d), 1,25-1,36 (1H, m), 1,52-1,85 (11H, m), 1,95-2,12 (3H, m), 2,20 (3H, s), 2,57-2,64 (1H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,41-3,45 (2H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,78 (1H, quint.), 7,48 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,39 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,70; EM (EN<sup>+</sup>) 536, (EN<sup>-</sup>) 534.

**Ejemplo 114:**

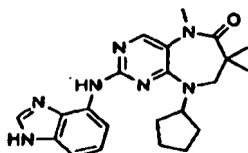
- 20 **2-(1H-indazo-5-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-114)**



- Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,44-1,93 (8H, m), 3,18 (3H, s), 3,47 (2H, s), 5,14 (1H, dt), 7,43 (1H, dd), 7,55 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,02 (1H, s), 9,92 (1H, s a), 13,06 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,99; EM (EN<sup>+</sup>) 406, (EN<sup>-</sup>) 404.

**Ejemplo 115:**

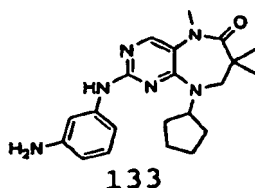
**2-(1H-benzo[d]imidazol-4-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-115)**



- Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,38-1,73 (8H, m), 3,20 (3H, s), 3,42 (2H, s), 4,96 (1H, dt), 7,42 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,01 (1H, s), 9,09 (1H, s a), 9,85 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,37; EM (EN<sup>+</sup>) 406, (EN<sup>-</sup>) 404.

**Ejemplo 116:**

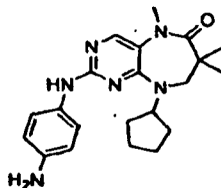
- 2-(3-aminofenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-116)**



- Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,53-1,73 (6H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,43 (2H, s), 5,19 (1H, dt), 6,61 (1H, d), 7,14-7,24 (3H, m), 7,89 (1H, s), 9,67 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,16; EM (EN<sup>+</sup>) 381, (EN<sup>-</sup>) 379.

**Ejemplo 117:**

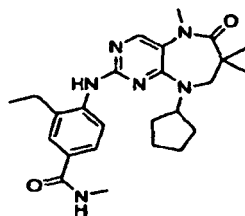
**2-(4-aminofenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-117)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,50-1,92 (8H, m), 3,18 (3H, s), 3,43 (2H, s), 5,16 (1H, dt), 7,01-7,10 (2H, m), 7,50-7,63 (2H, m), 7,89 (1H, s), 9,67 (1H, s a); tr de HPLC (min): 8,76; EM (EN<sup>+</sup>) 381, (EN<sup>-</sup>) 379.

**Ejemplo 118:**

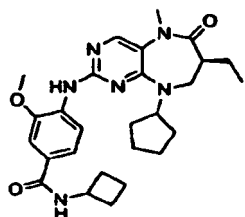
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-etil-N-metilbenzamida (I-118)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,18 (3H, t), 1,44 (2H, m a), 1,57 - 1,69 (6H, m a), 2,51 (2H, c), 2,64 (3H, m), 2,79 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,95 (1H, m), 7,69 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,38 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,24; EM (EN<sup>+</sup>) 451, (EN<sup>-</sup>) 449.

**Ejemplo 119:**

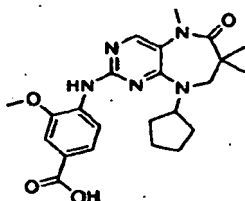
**4-((S)-9-ciclopentil-7-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5-metil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclobutil-3-metoxibenzamida (I-119)**



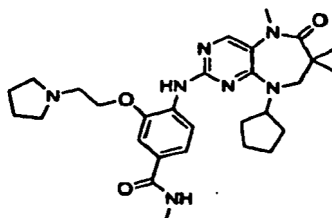
Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,18 (3H, t), 1,44 (2H, m a), 1,57 - 1,69 (6H, m a), 2,51 (2H, c), 2,64 (3H, m), 2,79 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,95 (1H, m), 7,69 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,38 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,10; EM (EN<sup>+</sup>) 493, (EN<sup>-</sup>) 491.

**Ejemplo 120:**

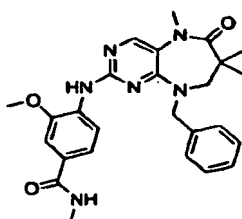
**ácido 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-**

**b)[1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico (I-120)**

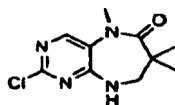
Preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. Tr de HPLC (min): 7,81; EM (EN<sup>+</sup>) 440, (EN<sup>-</sup>), 438.

**5 Ejemplo 121:****3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-metilbenzamida (I-121)**

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 1,61 (4H, m a), 1,74 (2H, m a), 1,84 (2H, m a), 1,91 (2H, m a), 2,06 (2H, m a), 2,79 (3H, m), 3,19 (5H, m), 3,43 (2H, s), 3,68 (4H, m a), 4,42 (2H, m), 5,14 (1H, m), 7,50 - 7,55 (2H, m), 8,02 (1H, s), 8,24 (1H, m), 8,38 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,87; EM (EN<sup>+</sup>) 536, (EN<sup>-</sup>) 534.

**Ejemplo 122:****15 4-(9-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-122)**

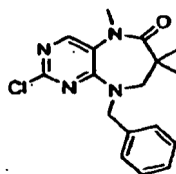
Procedimiento N: 2-Cloro-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona



20 Se suspendieron 9-alil-2-cloro-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-

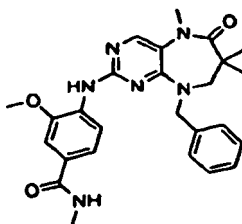
6(7H)-ona (1,21 g, 4,34 mmol, preparada por el procedimiento C) y dicloro(2,7-dimetil-octa-2,6-dieno-1,8-il)rutenio (IV) (0,26 g, 0,43 mmol, preparado siguiendo Tetrahedron Letters, 1965, 47, 4187) en dioxano (10 ml) y agua (30 ml) en un tubo a presión. La suspensión resultante se agitó a 100°C durante dos noches. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El celite se lavó copiosamente con agua y DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y se repartieron entre salmuera y DCM. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando una goma de color pardo. Esta goma se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexanos, cargada sobre sílice, -100 ml de sílice), dando un sólido de color blanco, que se trituró con éter dietílico. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (1 x 2 ml) y pentano (3 x 2 ml), dando un polvo de color crema (351 mg, rendimiento del 34%). RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 3,22 (3H, s), 3,25 (2H, d), 8,08 (1H, s), 8,48 (1H, d a); EM (EN<sup>+</sup>) 241.

Procedimiento O: 9-Bencil-2-cloro-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[14,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona



Se trataron 2-cloro-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (50 mg, 0,21 mmol) y bromuro de bencilo (30 µl, 0,25 mmol) en DMA (0,5 ml) con una dispersión al 60% en aceite de hidruro sódico (9 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexanos, cargado sobre sílice, ~50 ml de sílice), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (63 mg, 91%). RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,00 (6H, s), 3,22 (3H, s), 3,53 (2H, s), 4,91 (2H, s), 7,28-7,39 (5H, m), 8,12 (1H, s); EM (EN<sup>+</sup>) 331.

4-(9-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-122)

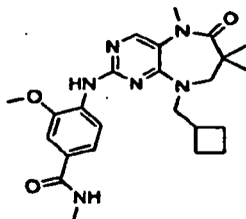


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 1,03 (6H, s), 2,75 (3H, d), 3,23 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,90 (3H, s), 4,98 (2H, s a), 7,2-7,4 (6H, m), 7,45 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,27 (1H, d a); tr de HPLC (min): 9,00; EM (EN<sup>+</sup>) 475, (EN<sup>-</sup>) 473.

**Ejemplo 123:**

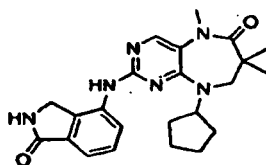
- 5 **4-(9-(ciclobutilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-123)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,84 (4H, m a), 2,05 (2H, m a), 2,78 (4H, m a), 3,18 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,78 (2H, d), 3,94 (3H, s), 7,47 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,34 (2H, m a); tr de HPLC (min): 9,20; EM (EN<sup>+</sup>) 453, (EN<sup>-</sup>) 451.

**Ejemplo 124:**

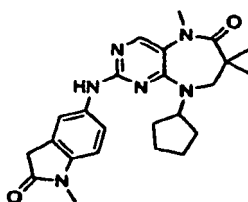
- 2-(1-oxoisindolin-4-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-124)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,52 (4H, m a), 1,69 (2H, m a), 1,76 (2H, m a), 3,18 (3H, s), 3,34 (2H, s), 4,40 (2H, s), 5,15 (1H, m), 7,31 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,96 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,52 (1H, s), 8,86 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,90; EM (EN<sup>+</sup>) 421, (EN<sup>-</sup>) 419.

20 **Ejemplo 125:**

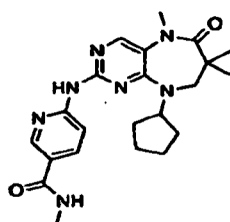
- 2-(1-metil-2-oxoindolin-5-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-125)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,54 (4H, m a), 1,62 (2H, m a), 1,82 (2H, m a), 3,12 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,55 (2H, s), 5,13 (1H, m), 6,96 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,86 (1H, s), 9,89 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,24; EM (EN<sup>+</sup>) 435, (EN<sup>-</sup>) 433.

5 **Ejemplo 126:**

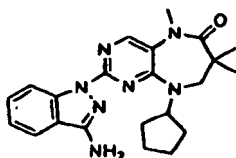
**6-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-metilpiridin-3-carboxamida (I-126)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento J. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,61 (4H, m a), 1,74 (2H, m a), 1,90 (2H, m a), 2,79 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,38 (2H, s), 5,20 (1H, m), 8,02 (1H, s), 8,15 (1H, m), 8,24 (1H, m), 8,42 (1H, s), 8,70 (1H, s), 9,71 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,63; EM (EN<sup>+</sup>) 424, (EN<sup>-</sup>) 422.

**Ejemplo 127:**

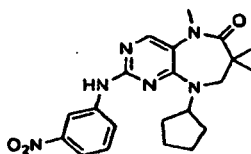
15 **2-(3-amino-1H-indazol-1-ilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-127)**



20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento K. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,61-1,84 (6H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, s), 5,39 (1H, dt), 6,04 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,18 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,85 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,44 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,84; EM (EN<sup>+</sup>) 406.

**Ejemplo 128:**

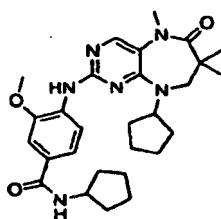
**2-(3-nitrofenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-128)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,52-1,65 (4H, m), 1,69-1,75 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,39 (2H, s), 5,34 (1H, quint.), 7,52 (1H, t), 7,73 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,92 (1H, d), 9,74 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,50; EM (EN<sup>+</sup>) 411, (EN<sup>-</sup>) 409.

5 **Ejemplo 129:**

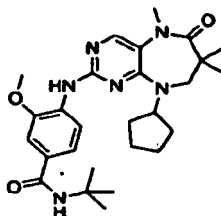
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamido)-N-ciclopentil-3-metoxibenzamida (I-129)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN CDCl<sub>3</sub> 1,13 (6H, m), 1,36-1,78 (12H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,31 (2H, s), 3,91 (3H, s), 4,28-4,37 (1H, m), 5,18-5,30 (1H, m), 5,93 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,64 (1H, s a), 7,77 (1H, s), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,33; EM (EN<sup>+</sup>) 507, (EN<sup>-</sup>) 505.

**Ejemplo 130:**

15 **4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-terc-butil-3-metoxibenzamida (I-130)**

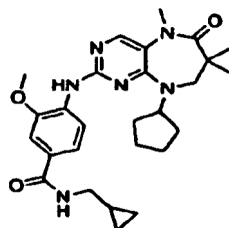


20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN CDCl<sub>3</sub> 1,22 (6H, s), 1,51 (9H, s), 1,50-1,87 (6H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,26-5,38 (1H, m), 5,95 (1H, s), 7,19 (1H, d), 7,43 (1H s), 7,22 (1H, s a), 7,86 (1H, s), 8,45 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,36; EM (EN<sup>+</sup>) 495, (EN<sup>-</sup>) 493.

**Ejemplo 131:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(ciclopropilmetil)-3-metoxibenzamida (I-131)**

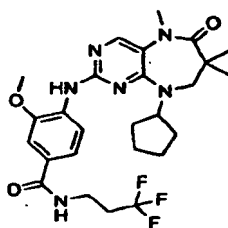
117



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN  $\text{CDCl}_3$  0,08-0,13 (2H, m), 0,35-0,41 (2H, m), 0,75-0,84 (1H, m), 1,01 (6H, s), 1,27-1,65 (6H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 3,08-3,18 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,19 (2H, s), 3,79 (3H, s), 5,08-5,18 (1H, m), 6,00 (1H, t), 7,09 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,57 (1H, s a), 7,64 (1H, s), 8,26 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,00; EM ( $\text{EN}^+$ ) 493, ( $\text{EN}^-$ ) 491.

**Ejemplo 132:**

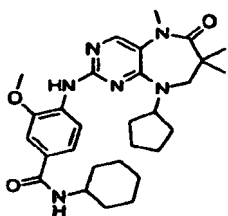
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-3-metoxibenzamida (I-132)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN  $\text{CDCl}_3$  1,13 (6H, s), 1,45-1,80 (6H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,35-2,49 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,31 (2H, s), 3,64-3,70 (2H, m), 3,91 (3H, s), 5,18-5,28 (2H, m), 6,28 (1H, t), 7,17 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,68 (1H, s a), 7,77 (1H, s), 8,41 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,03; EM ( $\text{EN}^+$ ) 535, ( $\text{EN}^-$ ) 533.

**Ejemplo 133:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclohexil-3-metoxibenzamida (I-133)**

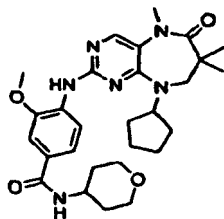


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN  $\text{CDCl}_3$  1,13 (6H, s), 1,10-1,74 (14H, m), 1,88-2,05 (4H, m), 3,22 (3H, s), 3,31 (2H, s), 3,95-4,00 (1H, m), 3,91 (3H, s), 5,18-5,29 (1H, m), 5,85 (1H, d), 7,14 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,68 (1H, s a),

7,76 (1H, s), 8,37 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,56; EM (EN<sup>+</sup>) 521, (EN<sup>-</sup>) 519.

**Ejemplo 134:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metoxibenzamida (I-134)**



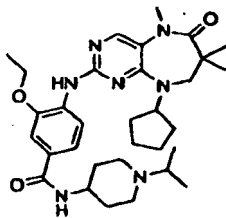
5

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN CDCl<sub>3</sub> 1,22 (6H, s), 1,48-1,85 (12H, m), 1,97-2,08 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,40 (2H, s), 3,53-3,61 (2H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,00 (3H, s), 5,29-5,40 (1H, m), 5,97 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,77 (1H, s a), 7,86 (1H, s), 8,48 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,52; EM (EN<sup>+</sup>) 523, (EN<sup>-</sup>) 521.

10

**Ejemplo 135:**

**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-etoxi-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzamida (I-135)**



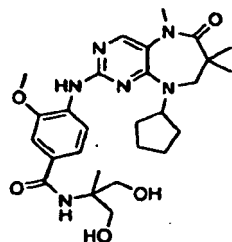
15

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN CDCl<sub>3</sub> 1,10 (6H, d), 1,22 (6H, s), 1,52 (3H, t), 1,54-1,86 (8H, m), 1,97-2,16 (4H, m), 2,35-2,43 (2H, m), 2,77-2,89 (1H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,40 (2H, s), 3,98-4,07 (1H, m), 4,22 (2H, c), 5,25-5,36 (1H, m), 6,00 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,87 (1H, s), 8,49 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,47; EM (EN<sup>+</sup>) 578, (EN<sup>-</sup>) 576.

20

**Ejemplo 136:**

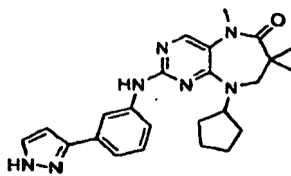
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida (I-136)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,05 (3H, s), 1,14 (6H, s), 1,55-1,94 (8H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,28-3,37 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,96 (3H, s), 5,10-5,20 (1H, m), 7,54 (1H, d), 7,60 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,40-8,47 (1H, m), 8,85 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,47; EM (EN<sup>+</sup>) 527, (EN<sup>-</sup>) 526.

**Ejemplo 137:**

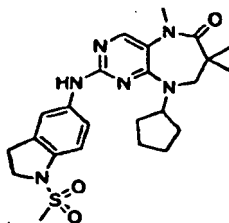
**2-(3-(1H-pirazol-3-il)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-137)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,24-1,36 (2H, m), 1,50-1,63 (4H, m), 1,71-1,86 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,47 (2H, s), 5,21 (1H, dt), 6,67 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,48-7,56 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,93 (1H, d), 8,12 (1H, s), 10,01 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,58; EM (EN<sup>+</sup>) 432, (EN<sup>-</sup>) 430.

**Ejemplo 138:**

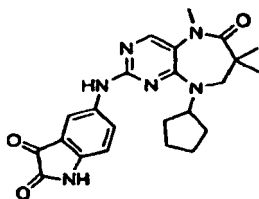
**9-Ciclopentil-2-(1-metanosulfonyl-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-5,7,7-trimetil-5,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-ona (I-138)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,13 (6H, s), 1,52-1,85 (8H, m), 2,97 (3H, s), 3,11 (2H, t), 3,17 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,95 (2H, t), 5,14 (1H, dt), 7,20 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,88 (1H, s), 9,75 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,42; EM (EN<sup>+</sup>) 485, (EN<sup>-</sup>) 484.

**Ejemplo 139:**

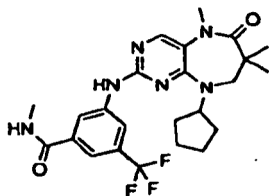
**5-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)indolin-2,3-diona (I-139)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO  $D^6$  1,12 (6H, s), 1,56-1,76 (6H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,42 (2H, s), 5,15 (1H, dt), 6,88 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,63 (1H, s a), 10,96 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,75; EM ( $EN^+$ ) 435, ( $EN^-$ ) 433.

**Ejemplo 140:**

**3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)-N-metilbenzamida (I-140)**

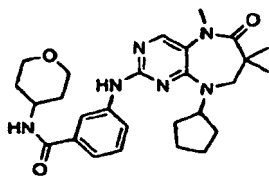


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO  $D^6$  1,10 (6H, s), 1,48-1,70 (6H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 2,78 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,40 (2H, s), 5,25 (1H, dt), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,34

(1H, s), 8,58-8,65 (1H, m), 9,87 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,99; EM ( $EN^+$ ) 491, ( $EN^-$ ) 490.

**Ejemplo 141:**

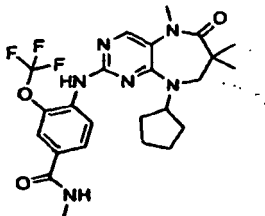
**3-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida (I-141)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO  $D^6$  1,12 (6H, s), 1,53-1,80 (12H, m), 3,18 (3H, s), 3,36-3,43 (5H, m), 3,90 (2H, m), 3,98 (1H, m), 5,18 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, m), 9,75 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,07; EM ( $EN^+$ ) 493, ( $EN^-$ ) 492.

**Ejemplo 142:**

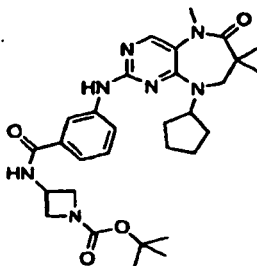
**4-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-metil-3-(trifluorometoxi)benzamida (I-142)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,55 (4H, m a), 1,69 - 1,81 (4H, m a), 2,79 (3H, m), 3,18 (3H, s), 3,36 (2H, s), 5,11 (1H, m), 7,83 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,28 (1H, m), 8,50 (1H, s), 8,64 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,78; EM (EN<sup>+</sup>) 507, (EN<sup>-</sup>) 505.

**Ejemplo 143:**

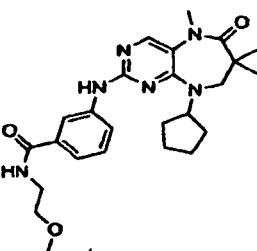
**Éster terc-butilico del ácido 3-[3-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-benzoilamino]-azetidin-1-carboxílico (I-143)**



Preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,39 (9H, s), 1,53 (4H, m), 1,66 (2H, m), 1,83 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,31 (2H, s), 3,85 (2H, m), 4,10 (2H, m), 4,61 (1H, m), 5,25 (1H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,89 (1H, m), 9,29 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,98; EM (EN<sup>+</sup>) 565, (EN<sup>-</sup>) 563.

**Ejemplo 144:**

**3-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-metoxietil)benzamida (I-144)**

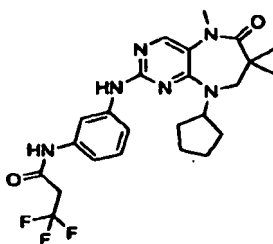


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 1,54 (4H, m), 1,67 (2H, m), 1,82 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,27 (2H, m), 3,85 señal enmascarada, 4,10 (2H, m), 5,22 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,46 (1H, m), 9,68 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,04; EM (EN<sup>+</sup>) 467, (EN<sup>-</sup>) 466.

5 **Ejemplo 145:**

**N-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil-3,3,3-trifluoropropanamida (I-145)**



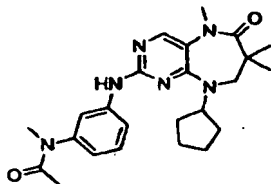
Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN

10 DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,50 - 1,67 (6H, m a), 1,81 (2H, m a), 3,18 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,50 (2H, m), 5,21 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,28 (2H, m), 7,92 (2H, m), 9,87 (NH), 10,34 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,63; EM (EN<sup>+</sup>) 491, (EN<sup>-</sup>) 489.

**Ejemplo 146:**

**N-(3-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)-N-metilacetamida (I-146)**

15

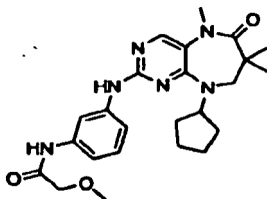


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

20 DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,52-1,63 (4H, m), 1,67-1,73 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,36 (2H, s), 5,23 (1H, quint.), 6,84 (1H, d), 7,29 (1H, t), 7,49 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,98 (1H, s), 9,38 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 437, (EN<sup>-</sup>) 435.

**Ejemplo 147:**

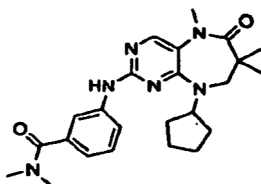
**N-(3-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)-2-metoxiacetamida (I-147)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,51-1,57 (4H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,32 (2H, s), 3,37 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,26 (1H, quint.), 7,10-7,17 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,00 (1H, s), 9,14 (1H, s), 9,59 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,30; EM (EN<sup>+</sup>) 453, (EN<sup>-</sup>) 451.

#### **Ejemplo 148:**

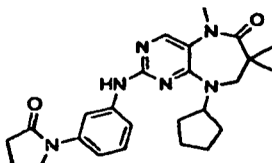
**3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepid-2-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida (I-148)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,56 (4H, m), 1,70 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,91 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,42 (2H, s), 5,19 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,86 (1H, s), 7,95 (1H, s), 9,70 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,21; EM (EN<sup>+</sup>) 437, (EN<sup>-</sup>) 435.

#### **Ejemplo 149:**

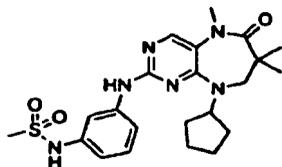
**2-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-149)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,60 (4H, m), 1,77 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,12 (2H, m), 2,51 señal enmascarada, 3,24 (3H, s), 3,37 (2H, s), 3,87 (2H, m), 5,32 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,52 (1H, m), 8,01 (1H, s), 8,04 (1H, m), 9,22 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,52; EM (EN<sup>+</sup>) 449, (EN<sup>-</sup>) 447.

#### **Ejemplo 150:**

**N-[3-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-fenil]-metanosulfonamida (I-150)**

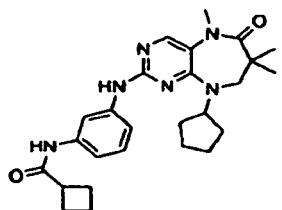


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN

5 DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, s), 1,68-1,73 (2H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,32 (2H, s), 5,25 (1H, quint.), 6,71 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,93 (1H, s), 9,16 (1H, s), 9,56 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,10; EM (EN<sup>+</sup>) 459, (EN<sup>-</sup>) 457.

**Ejemplo 151:**

10 **N-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)ciclobutanocarboxamida (I-151)**

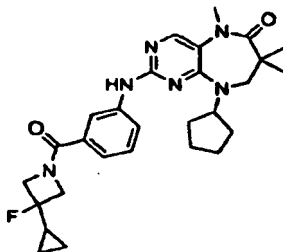


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN

15 DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,48-1,59 (4H, m), 1,63-1,73 (2H, m), 1,76-1,89 (3H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,04-2,14 (2H, m), 2,16-2,27 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,18-3,26 (1H, m), 3,34 (2H, s), 5,27 (1H, quint.), 7,03-7,1,2 (2H, m), 7,27 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,08 (1H, s), 9,59 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,80; EM (EN<sup>+</sup>) 463, (EN<sup>-</sup>) 461.

**Ejemplo 152:**

**9-Ciclopentil-2-[3-(3-ciclopropil-3-fluoro-azetidin-1-carbonil)-fenilamino]-5,7,7-trimetil-5,7,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6-ona (I-152)**

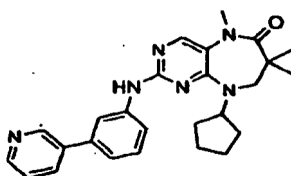


20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,20 (2H, m), 0,36 (2H, m), 0,86 (6H, s), 1,16 (1H, m), 1,34 (4H, m), 1,46 (2H, m), 1,63 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,08 señal enmascarada, 3,79 (2H, m), 3,96-4,08 (2H, m), 5,01 (1H,

m), 6,89 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,83 (1H, s), 9,09 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,03; EM (EN<sup>+</sup>) 507, (EN<sup>-</sup>) 505.

**Ejemplo 153:**

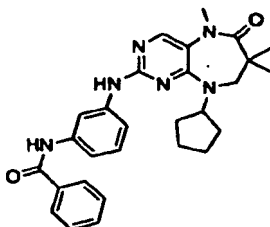
**2-(3-(piridin-3-il)fenilamino)-9-ciclopentil-8,9-dihidro-5,7,7-trimetil-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-153)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,06 (6H, s), 1,19-1,28 (2H, m), 1,47-1,58 (4H, m), 1,70-1,83 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,33 (2H, s), 5,16-5,24 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,49 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,00-8,02 (1H, m), 8,14-8,15 (1H, m), 8,58 (1H, dd), 8,82 (1H, d), 9,30 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,10; EM (EN<sup>+</sup>) 443, (EN<sup>-</sup>) 441.

**Ejemplo 154:**

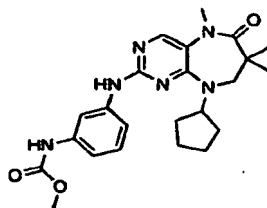
**N-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)benzamida (I-154)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,08 (6H, s), 1,34-1,42 (2H, m), 1,49-1,56 (4H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,33 (2H, s), 5,28 (1H, quint.), 7,15-7,22 (2H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,51-7,61 (3H, m), 7,94-8,00 (3H, m), 8,26 (1H, s), 9,20 (1H, s), 10,17 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,70; EM (EN<sup>+</sup>) 485, (EN<sup>-</sup>) 483.

**Ejemplo 155:**

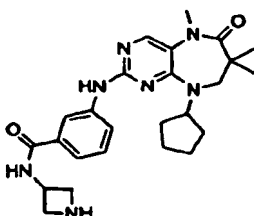
**3-(9-Ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)carbamato de metilo (I-155)**



Preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,08 (6H, s), 1,48-1,57 (4H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,29 (2H, s), 3,64 (3H, s), 5,26 (1H, quint.), 6,88 (1H, d), 7,11 (1H, t), 7,26 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,93 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,50 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 439, (EN<sup>-</sup>) 437.

#### **Ejemplo 156:**

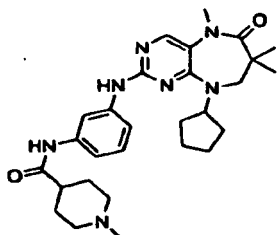
**3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(azetidin-3-il)benzamida (I-156)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento F. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 1,53 (4H, m), 1,67 (2H, m), 1,81 (2H, m), 3,18 (3H, s) 4,07 (4H, m), 4,81 (1H, m), 5,24 (1H, m) 7,41 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,24 (1H, m), 8,72 (2H, s a), 9,05 (1H, m), 9,72 (1H, m); tr de HPLC (min): 8,38; EM (EN<sup>+</sup>) 464, (EN<sup>-</sup>) 463.

#### **Ejemplo 157:**

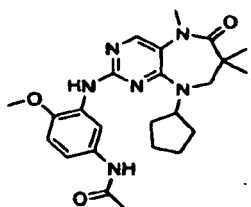
**N-1-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (I-157)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,35 (2H, m a), 1,50 1,81 (8H, m a), 1,96 (2H, m a), 2,51 (1H, m a), 2,72 (3H, s), 2,91 (2H, m), 3,12 (3H, s), 3,43 (2H, m), 3,44 (2H, s), 5,07 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,31 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,96 (1H, s), 10,20 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,96; EM (EN<sup>+</sup>) 506, (EN<sup>-</sup>) 504.

**Ejemplo 158:**

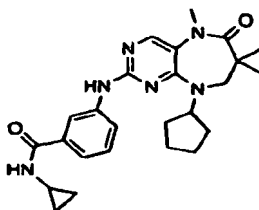
**N-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-4-metoxifenil)acetamida (I-158)**



- 5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,45-1,70 (6H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 2,00 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,21 (1H, dt), 7,01-7,11 (2H, m), 7,93-7,96 (1H, m), 8,26-8,34 (1H, m), 9,84 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,85; EM (EN<sup>+</sup>) 453, (EN<sup>-</sup>) 452.

**Ejemplo 159:**

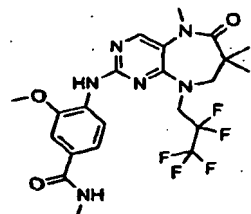
- 10 **3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclo-propilbenzamida (I-159)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,56 (2H, m), 0,68 (2H, m), 1,12 (6H, s), 1,55 (4H, m), 1,67 (2H, m), 1,91 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,43 (2H, s), 5,20 (1H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,38 (1H, m), 9,70 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,19; EM (EN<sup>+</sup>) 449, (EN<sup>-</sup>) 448.

**Ejemplo 160:**

- 20 **4-(9-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-160)**

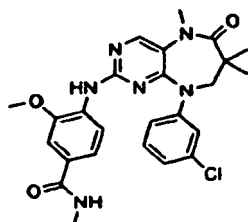


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, s), 2,79 (3H, d), 3,22 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,92 (3H, s), 4,83 (2H, t), 7,42

(1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,35 (1H, c); tr de HPLC (min): 9,00; EM (EN<sup>+</sup>) 517, (EN<sup>-</sup>) 515.

**Ejemplo 161:**

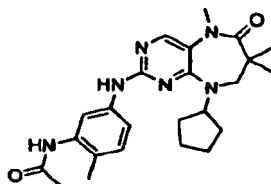
5 **4-(9-(3-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-161)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,23 (6H, s), 2,77 (3H, d), 3,29 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,87 (3H, s), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,34-7,38 (2H, m), 7,49-7,54 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,60 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,23 (1H, c); tr de HPLC (min): 8,99; EM (EN<sup>+</sup>) 495, (EN<sup>-</sup>) 493.

**Ejemplo 162:**

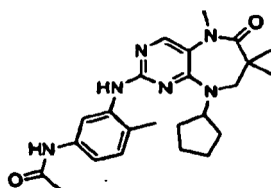
**N-(5-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2-metilfenil)acetamida (I-162)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,08 (6H, s), 1,57 (4H, m a), 1,70 (2H, m a), 1,84 (2H, m a), 2,02 (3H, s), 2,11 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,34 (2H, s), 5,24 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,92 (1H, s), 9,09 (1H, s), 9,27 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,91; EM (EN<sup>+</sup>) 437, (EN<sup>-</sup>) 435.

**Ejemplo 163:**

20 **N-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-4-metilfenil)acetamida (I-163)**

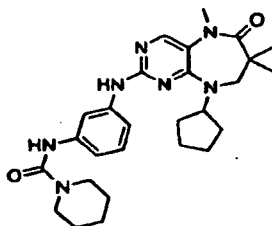


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 1,07 (6H, s), 1,41 (4H, m a), 1,45 - 1,70 (4H, m a), 1,99 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,30 (2H, s), 5,07 (1H, m), 7,04 - 7,13 (2H, m), 7,89 (2H, m), 8,21 (1H, s), 9,77 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,01; EM (EN<sup>+</sup>) 437, (EN<sup>-</sup>) 435.

**Ejemplo 164:**

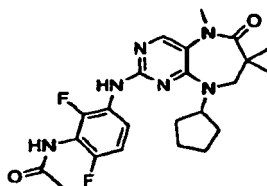
- 5 **N-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)fenil)piperidin-1-carboxamida (I-164)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,46-1,61 (10H, m), 1,64-1,69 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,32 (2H, s), 3,38-3,41 (4H, m), 5,26 (1H, quint.), 6,89 (1H, d), 7,06 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,88-7,90 (1H, m), 7,92 (1H, s), 8,31 (1H, s), 9,03 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,70; EM (EN<sup>+</sup>) 492, (EN<sup>-</sup>) 490.

**Ejemplo 165:**

- 15 **N-(3-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-2,6-difluorofenil)acetamida (I-165)**

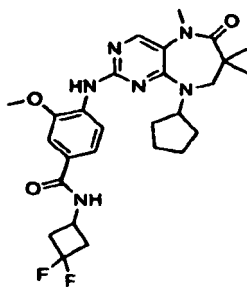


- 20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,17 (6H, s), 1,53 (4H, m a), 1,60 - 1,76 (4H, m a), 2,13 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,48 (2H, s), 5,03 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,95 (1H, s), 9,57 (1H, s), 9,83 (1H, s); tr de HPLC (min): 8,90; EM (EN<sup>+</sup>) 459, (EN<sup>-</sup>) 457.

**Ejemplo 166:**

- 4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metoxibenzamida (I-166)**

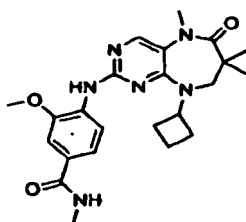
130



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,53-1,68 (4H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,69-2,86 (2H, m), 2,90-3,04 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,28 (1H, dt), 5,19 (1H, dt), 7,48 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,66 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,04; EM (EN<sup>+</sup>) 529, (EN<sup>-</sup>) 528.

**Ejemplo 167:**

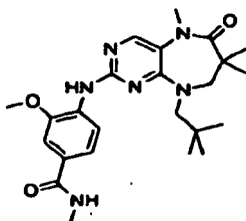
**4-(9-ciclobutil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-167)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN CDCl<sub>3</sub> 1,22 (6H, s), 1,76-1,85 (2H, m), 2,14 (2H, quint. d), 2,30-2,33 (2H, m), 3,05 (3H, d), 3,32 (3H, s), 3,51 (2H, s), 4,00 (3H, s), 5,09 (1H, quint.), 6,14 (1H, c), 7,30 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,90 (1H, s), 8,58 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,98; EM (EN<sup>+</sup>) 439, (EN<sup>-</sup>) 437.

**Ejemplo 168:**

**A-(6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-9-neopentil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-168)**

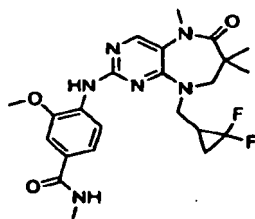


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,96 (9H, s), 1,10 (6H, s), 2,78 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,79 (2H, s), 3,93 (3H, s), 7,49 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,35 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,30; EM (EN<sup>+</sup>)

455, (EN<sup>-</sup>) 453.

**Ejemplo 169:**

**4-(9-((2,2-difluorociclopropil)metil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-169)**

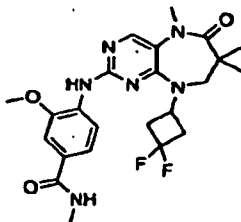


5

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,11 (6H, d), 1,44 (1H, m a), 1,67 (1H, m a), 2,17 (1H, m a), 2,78 (3H, d), 3,20 (3H, s), 3,46 (2H, m a), 3,63 (1H, d), 3,93 (3H, s), 4,14 (1H, m a), 7,46 (2H, m a), 7,76 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,32 (2H, d a); tr de HPLC (min): 8,70; EM (EN<sup>+</sup>) 475, (EN<sup>-</sup>) 473.

10 **Ejemplo 170:**

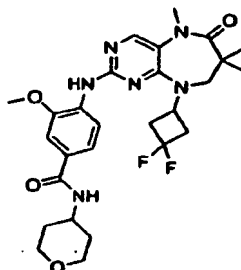
**4-(9-(3,3-difluorociclobutil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-170)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 2,76-2,95 (4H, m), 2,78 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,93 (3H, s), 4,58-4,64 (1H, m), 7,43-7,54 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,30-8,38 (2H, m); tr de HPLC (min): 8,35; EM (EN<sup>+</sup>) 475, (EN<sup>-</sup>) 473.

**Ejemplo 171:**

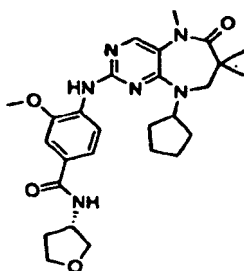
20 **4-(9-(3,3-difluorociclobutil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metoxibenzamida (I-171)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,54-1,65 (2H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 2,78-2,98 (4H, m), 3,21 (3H, s), 3,34-3,43 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,85-3,89 (1H, m), 3,90-3,93 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,98-4,05 (1H, m), 4,56-4,63 (1H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,33 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,86; EM (EN<sup>+</sup>) 545, (EN<sup>-</sup>) 544.

**Ejemplo 172:**

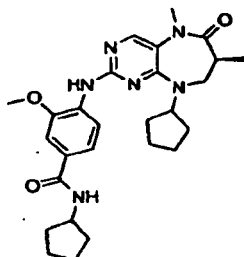
**4-(9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((S)-tetrahydrofurano-3-il)-3-metoxibenzamida (I-172)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, m), 1,55-1,68 (4H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 1,84-1,95 (4H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,59 (1H, dd), 3,68-3,76 (1H, m), 3,83-3,91 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,45-4,49 (1H, m), 5,19 (1H, dt), 7,47-7,52 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,35-8,41 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,37; EM (EN<sup>+</sup>) 509, (EN<sup>-</sup>) 507.

**Ejemplo 173:**

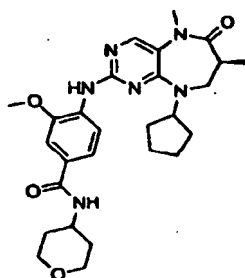
**4-((S)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclopentil-3-metoxibenzamida (I-173)**



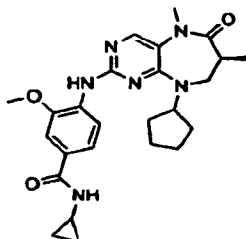
Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,02 (3H, d), 1,50-1,83 (14H, m), 1,89-1,94 (2H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,37-3,45 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,20-4,26 (1H, m), 4,71-4,76 (1H, m), 7,47 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,10; EM (EN<sup>+</sup>) 493, (EN<sup>-</sup>) 491.

**Ejemplo 174:**

**4-((S)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-**

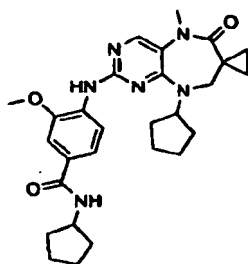
**ilamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metoxibenzamida (I-174)**

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,02 (3H, s), 1,52-1,78 (11H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,39-3,46 (4H, m), 3,89 (2H, dd a), 3,95 (3H, s), 3,96-4,06 (1H, m), 4,74 (1H, quint.), 7,49 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,40 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,20; EM (EN<sup>+</sup>) 509, (EN<sup>-</sup>) 507.

**Ejemplo 175:****4-((S)-9-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5,7-dimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida (I-175)**

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,55-0,59 (2H, m), 0,68-0,73 (2H, m), 1,02 (3H, d), 1,47-1,85 (7H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,36-3,46 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,69-4,75 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,10; EM (EN<sup>+</sup>) 465, (EN<sup>-</sup>) 463.

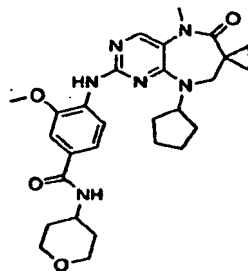
**Ejemplo 176:****N-ciclopentil-4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxibenzamida (Z-176)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,66-0,69 (2H, m), 0,89-0,91 (2H, m), 1,46-1,71 (12H, m), 1,85-1,95 (4H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,23 (1H, quint.), 4,85 (1H, quint.), 7,47 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,00; EM (EN<sup>+</sup>) 505, (EN<sup>-</sup>) 503.

**Ejemplo 177:**

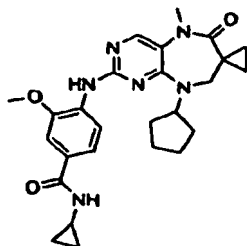
**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida (I-177)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,67 (2H, t a), 0,90 (2H, t a), 1,51-1,78 (11H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,36-3,42 (2H, m), 3,48 (2H, s), 3,89 (2H, d a), 3,99 (3H, s), 3,99-4,03 (1H, m), 4,85 (1H, quint.), 7,93 (1H, d), 7,94 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,40 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,10; EM (EN<sup>+</sup>) 521, (EN<sup>-</sup>) 519.

**Ejemplo 178:**

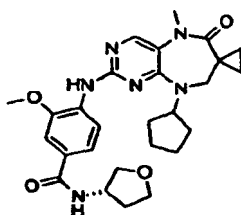
**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida (I-178)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,56-0,59 (2H, m), 0,66-0,73 (4H, m), . 0,84-0,91 (2H, m), 1,50-1,76 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,79-2,83 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,49 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,85 (1H, quint.), 7,45 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,00; EM (EN<sup>+</sup>) 477, (EN<sup>-</sup>) 475.

**Ejemplo 179:**

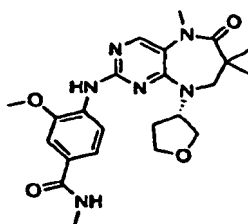
**(S)-4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidrofurano-3-il)benzamida (I-179)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,67 (2H, m a), 0,90 (2H, m a), 1,50 - 1,69 (6H, m a), 1,88 - 1,91 (3H, m), 2,16 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,60 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,84 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,46 (1H, m), 4,85 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, m), 8,41 (1H, s); tr de HPLC (min): 7,39; EM (EN<sup>+</sup>) 507, (EN<sup>-</sup>) 505.

**Ejemplo 180:**

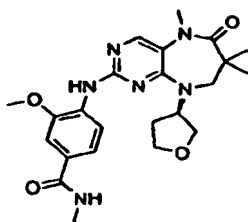
**4-(6,7,8,9-tetrahidro-9-((S)-tetrahidrofurano-3-il)-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-180)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, d), 1,92 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,78 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,47 (2H, m), 3,63 (1H, c), 3,80 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,98 (1H, m), 5,44 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,77 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,35 (2H, m); tr de HPLC (min): 7,80; EM (EN<sup>+</sup>) 455, (EN<sup>-</sup>) 453.

**Ejemplo 181:**

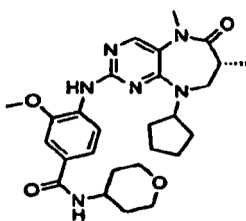
**4-(6,7,8,9-tetrahidro-9-((R)-tetrahidrofurano-3-il)-5,7,7-trimetil-6-oxo-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-181)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, d), 1,92 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,78 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,47 (2H, m), 3,63 (1H, c), 3,80 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,98 (1H, m), 5,44 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,77 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,35 (2H, m); tr de HPLC (min): 7,80; EM (EN<sup>+</sup>) 455, (EN<sup>-</sup>) 453.

#### **Ejemplo 182:**

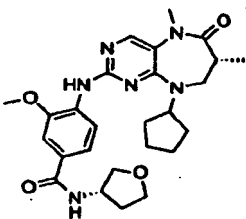
**(R)-4-(9-ciclopentil-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida (I-182)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (3H, d), 1,58-1,91 (11H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,36-3,54 (4H, m), 3,90-3,97 (2H, m), 4,02 (3H, s), 4,03-4,12 (1H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,54-7,57 (2H, m), 7,83 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,46 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,24.

#### **Ejemplo 183:**

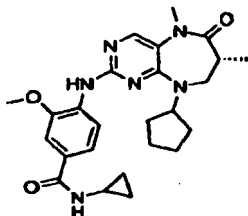
**4-((R)-9-ciclopentil-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((S)-tetrahidrofurano-3-il)benzamida (I-183)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (3H, d), 1,48-1,63 (3H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 1,85-2,02, 2,10-2,23 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,95-3,05 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,35-3,42 (1H, m), 3,54-3,65 (2H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,42-4,52 (1H, m), 4,76-4,87 (1H, m), 7,52-7,62 (2H, m), 8,04-8,15 (2H, m), 8,52 (1H, d), 9,27 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9,11.

**Ejemplo 184:**

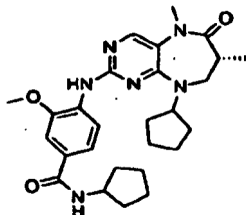
**(R)-4-(9-ciclopentil-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida (I-184)**



5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,55-0,59 (2H, m), 0,67-0,73 (2H, m), 1,02 (3H, d), 1,52-1,83 (7H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,59-3,45 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,73 (1H, quint.), 7,45 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,83 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 465, (EN<sup>-</sup>) 463.

10 **Ejemplo 185:**

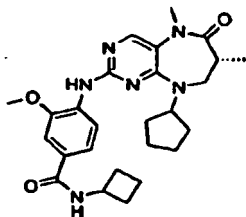
**(R)-N-ciclopentil-4-(9-ciclopentil-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida (I-185)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,02 (3H, d), 1,50-1,61 (6H, m), 1,63-1,83 (8H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,36-3,46 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,18-4,28 (1H, m), 4,74 (1H, quint.), 7,47 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,10; EM (EN<sup>+</sup>) 493, (EN<sup>-</sup>) 491.

**Ejemplo 186:**

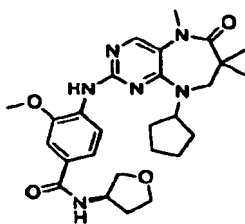
20 **(R)-N-ciclobutil-4-(9-ciclopentil-5,7-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida (I-186)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,02 (3H, d), 1,50-1,83 (9H, m), 2,03-2,12 (3H, m), 2,19-2,23 (2H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,30-3,33 (1H, m), 3,43 (1H, t), 3,65 (3H, s), 4,43 (1H, c), 4,73 (1H, quint.), 7,48 (1H, dd), 7,49 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,47 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,90; EM (EN<sup>+</sup>) 479.

**Ejemplo 187:**

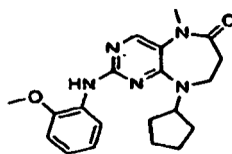
**(R)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidrofurano-3-il)benzamida (I-187)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,62 (4H, m a), 1,74 (2H, m a), 1,89 (3H, m a), 2,16 (1H, m a), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,60 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,86 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,45 (1H, m), 5,20 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,39 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 509.

**Ejemplo 188:**

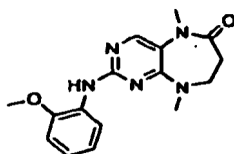
**9-ciclopentil-2-(2-metoxifenilamino)-5-metil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-188)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,52-1,75 (6H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,58-3,62 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,75 (1H, quint.), 6,93 (2H, dt), 7,02 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,21 (1H, dd); tr de HPLC (min): 10,07; EM (EN<sup>+</sup>) 368.

**Ejemplo 189:**

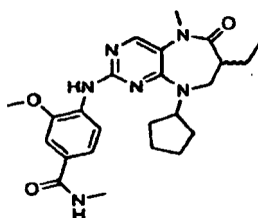
**2-(2-metoxifenilamino)-5,9-dimetil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-189)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 2,58-2,61 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,65-3,69 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,90-6,97 (2H, m) 7,01-7,03 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,30-8,33 (1H, m); tr de HPLC (min): 8,61; EM (EN<sup>+</sup>) 314.

**Ejemplo 190:**

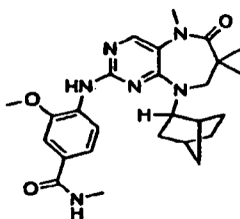
**4-(9-ciclopentil-7-etil-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (I-190)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,87 (3H, t), 1,09 (1H, t), 1,28 (1H, m), 1,69 (8H, m a), 2,07 (1H, m a), 2,60 (1H, m), 2,78 (3H, d), 3,19 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,77 (1H, m a), 7,48 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,33 (1H, d a), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 453.

**Ejemplo 191:**

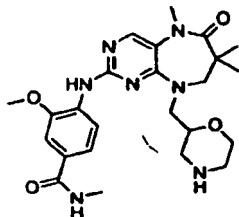
**4-(9-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-M-metilbenzamida (I-191)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,95-1,08 (2H, m), 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,16-1,58 (6H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,18-2,23 (1H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 2,79 (3H, d), 3,22 (3H, s), 3,30 (1H, d), 3,52 (1H, d), 3,94 (3H, s), 4,24-4,31 (1H, m), 7,44-7,51 (2H, m), 7,77 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,30-8,36 (1H, m), 8,39 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,78; EM (EN<sup>+</sup>) 479.

**Ejemplo 192:**

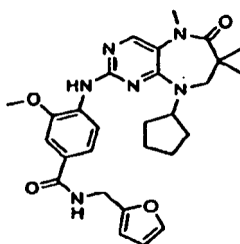
**3-metoxi-N-metil-4-(5,7,7-trimetil-9-(morfolin-2-ilmetil)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-**

**pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)benzamida (I-192)**

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento O. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,78 (3H, d), 2,78-2,85 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,34 (2H, s), 3,34-3,44 (1H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,68-3,78 (2H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,45 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,30-8,35 (1H, m), 8,31 (1H, d); tr de HPLC (min): 6,88; EM (EN<sup>+</sup>) 484.

**Ejemplo 193:**

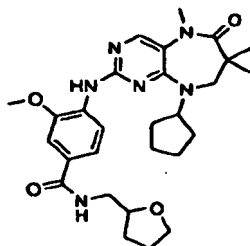
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(furan-2-ilmetil)-3-metoxibenzamida (I-193)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,90; EM (EN<sup>+</sup>) 519.

**Ejemplo 194:**

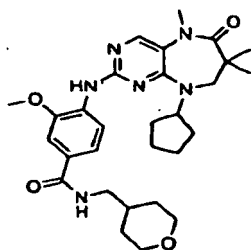
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)benzamida (I-194)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,70; EM (EN<sup>+</sup>) 523.

**Ejemplo 195:**

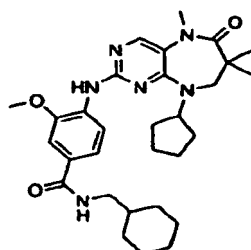
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetrahidrofurano-2H-piran-4-il)metil)benzamida (I-195)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,60; EM (EN<sup>+</sup>) 537.

**Ejemplo 196:**

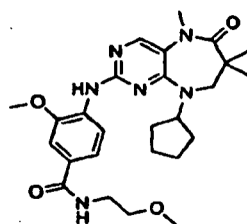
- 5 **N-(ciclohexilmetil)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida.(I-196)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,90-0,96 (2H, m), 1,10 (6H, s), 1,15-1,14 (3H, m), 1,54-1,73 (12 H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 3,11 (2H, t), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, quint.), 7,47 (1H, d), 7,50 (1H, s). 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,32-8,37 (2H, m); tr de HPLC (min): 10,90; EM (EN<sup>+</sup>) 535.

**Ejemplo 197:**

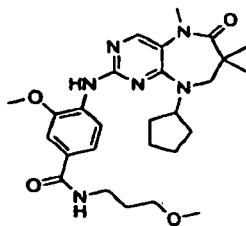
- 15 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida (I-197)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 497.

**Ejemplo 198:**

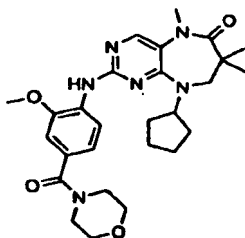
- 20 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(3-metoxipropil)benzamida (I-198)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,60; EM (EN<sup>+</sup>) 511.

**Ejemplo 199:**

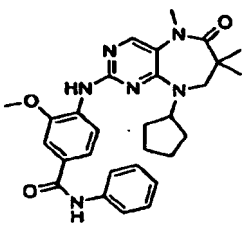
- 5 **9-ciclopentil-2-(2-metoxi-4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-5,7,7-trimetil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-199)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,50; EM (EN<sup>+</sup>) 509.

10 **Ejemplo 200:**

- 4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-fenilbenzamida (I-200)**

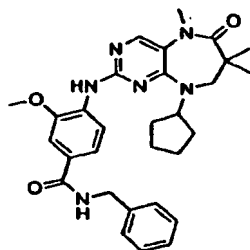


- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 10,30; EM (EN<sup>+</sup>) 515.

**Ejemplo 201:**

- 4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)benzamida (I-201)**

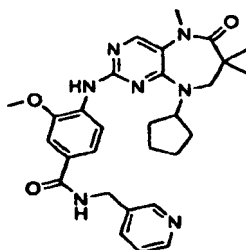
143



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 10,20; EM (EN<sup>+</sup>) 529.

**Ejemplo 202:**

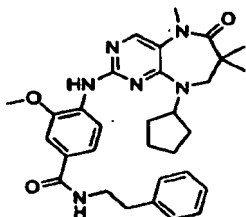
- 5 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida (I-202)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,50; EM (EN<sup>+</sup>) 530.

10 **Ejemplo 203:**

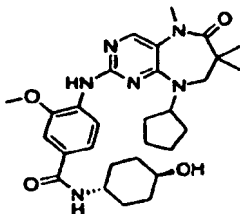
- 4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-fenetilbenzamida (I-203)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,58-1,66 (4H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,85 (2H, t), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,48 (2H, c), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, quint.), 7,19-7,33 (5H, m), 7,45 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,47 (1H, t a); tr de HPLC (min): 10,40; EM (EN<sup>+</sup>) 543.

**Ejemplo 204:**

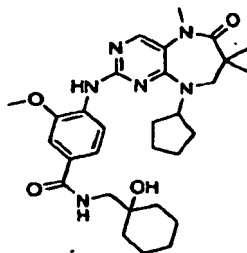
- 20 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida (I-204)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,19-1,43 (4H, m), 1,55-1,93 (12H, m), 3,19 (3H, s), 3,34-3,45 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,68-3,79 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,57 (1H, d), 5,19 (1H, dt), 7,46 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,21; EM (EN<sup>+</sup>) 537.

**Ejemplo 205:**

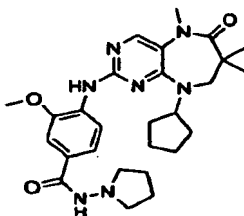
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1-hidroxiciclohexil)metil)-3-metoxi-benzamida (I-205)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,16-1,26 (1H, m), 1,29-1,80 (15H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,28 (2H, d), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,43 (1H, s), 5,19 (1H, dt), 7,51 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,16 (1H, t), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,06; EM (EN<sup>+</sup>) 551.

**Ejemplo 206:**

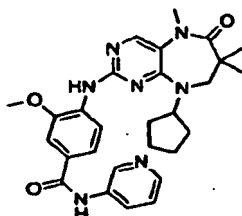
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(pirrolidin-1-il)benzamida (I-206)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,57-1,92 (12H, m), 2,90-2,99 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, dt), 7,41 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d), 9,27 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,57; EM (EN<sup>+</sup>) 508.

**Ejemplo 207:**

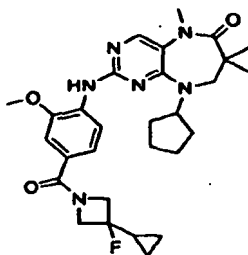
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piridin-3-il)benzamida (I-207)**



- 5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,85; EM (EN<sup>+</sup>) 516.

**Ejemplo 208:**

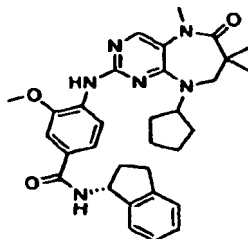
**9-ciclopentil-2-(4-(3-ciclopropil-3-fluoroazetidin-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-5,7,7-trimetil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7)-ona (I-208)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,44 (2H, s a), 0,61 (2H, d), 1,09 (6H, s), 1,35-1,45 (1H, m), 1,53-1,80 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,96-4,13 (2H, m), 4,20-4,51 (2H, m), 5,19 (1H, dt), 7,24 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,37; EM (EN<sup>+</sup>) 537.

**Ejemplo 209:**

**(R)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-indenil)-3-metoxi-benzamida (I-209)**

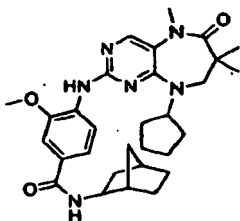


- 20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, m), 1,55-1,79 (6H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,43-2,51

(1H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,19 (1H, dt), 5,61 (1H, c), 7,18-7,31 (4H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,67 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,60; EM (EN<sup>+</sup>) 555.

**Ejemplo 210:**

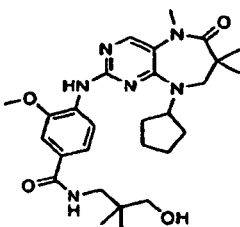
- 5 **N-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida (I-210)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,12-1,23 (3H, m), 1,48-1,75 (11H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,18-2,28 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,37 (2H, s), 3,67-3,75 (1H, m), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, quint.), 7,46 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,34 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,70; EM (EN<sup>+</sup>) 533.

**Ejemplo 211:**

- 15 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-metoxibenzamida (I-211)**

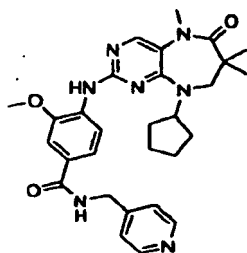


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,84 (6H, s), 1,09 (6H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 3,10 (2H, d), 3,15 (2H, d), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,69 (1H, t), 5,18 (1H, quint.), 7,48 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,33-8,39 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,80; EM (EN<sup>+</sup>) 525.

**Ejemplo 212:**

- 4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida (I-212)**

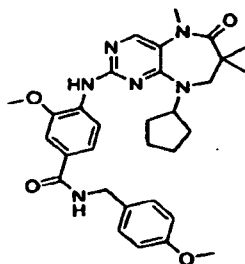
147



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,56-1,67 (4H, m), 1,69-1,75 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,51 (2H, d), 5,19 (1H, quint.), 7,31 (2H, d), 7,55 (1H, d), 7,56 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,51 (2H, d), 9,02 (1H, t); tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 530.

**Ejemplo 213:**

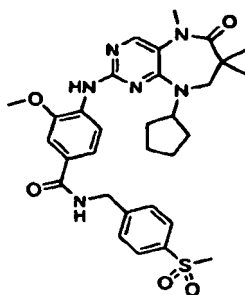
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metoxibencil)benzamida (I-213)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 10,20; EM (EN<sup>+</sup>) 559.

**Ejemplo 214:**

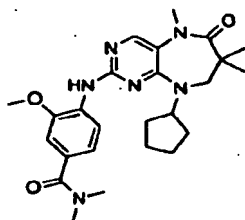
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-(metilsulfonyl)bencil)benzamida (I-214)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 607.

**Ejemplo 215:**

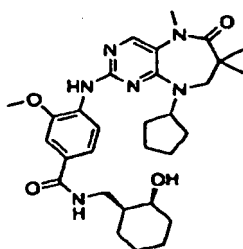
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetilbenzamida (I-215)**



- 5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. tr de HPLC (min): 9,70; EM (EN<sup>+</sup>) 467.

**Ejemplo 216:**

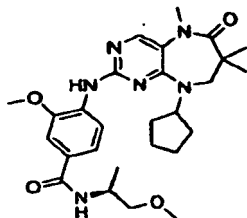
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)metil)-3-metoxibenzamida (I-216)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,14-1,25 (1H, m), 1,28-1,40 (4H, m), 1,51-1,67 (10H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,24-3,31 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,73 (1H, s a), 3,94 (3H, s), 4,42 (1H, d), 5,18 (1H, quint.), 7,47 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,36-8,38 (2H, m); tr de HPLC (min): 10,20; EM (EN<sup>+</sup>) 551.

**Ejemplo 217:**

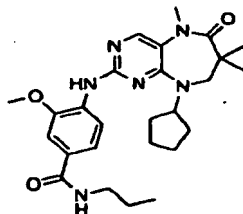
**(S)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida (I-217)**



- 20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. Tr de HPLC (min): 9,80; EM (EN)<sup>+</sup> 511.

**Ejemplo 218:**

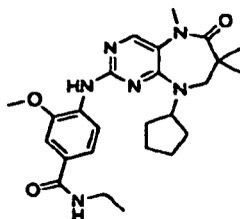
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-propilbenzamida (I-218)**



- 5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,89 (3H, t), 1,09 (6H, s), 1,53 (2H, dt), 1,53-1,77 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,18-3,25 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, dt), 7,47 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,32-8,39 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,97; EM (EN<sup>+</sup>) 481.

**Ejemplo 219:**

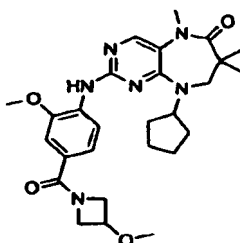
- 10 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxibenzamida (I-219)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,13 (3H, t), 1,57-1,78 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,24-3,34 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, dt), 7,47 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,35-8,39 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,65; EM (EN<sup>+</sup>) 467.

**Ejemplo 220:**

**9-ciclopentil-2-(2-metoxi-4-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)fenilamino)-5,7,7-trimetil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-220)**

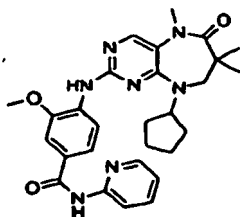


- 20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,53-1,77 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,37

(2H, s), 3,79-3,89 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,13-4,27 (3H, m), 4,43-4,53 (1H, m), 5,17 (1H, dt), 7,21 (1H, d), 7,23 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,35 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,69; EM (EN<sup>+</sup>) 509.

**Ejemplos 221:**

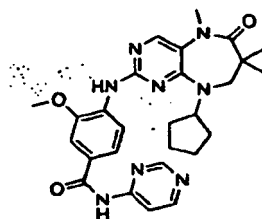
- 5 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida (I-221)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,56-1,77 (6H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,42 (2H, s), 4,00 (3H, s), 5,21 (1H, quint.), 7,16 (1H, dd), 7,72-7,77 (3H, m), 7,82-7,86 (1H, m), 8,01 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,38 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 10,69 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,30; EM (EN<sup>+</sup>) 516.

**Ejemplo 222:**

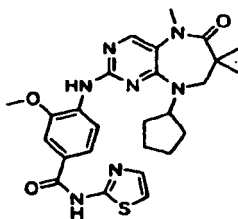
- 4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(pirimidin-4-il)benzamida (I-222)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,03 (6H, s), 1,51-1,70 (6H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,32 (2H, s), 3,93 (3H, s), 5,13 (1H, quint.), 7,66-7,69 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,16 (1H, d), 8,40-8,43 (1H, m), 8,64 (1H, d), 8,88 (1H, s), 11,07 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,10; EM (EN<sup>+</sup>) 517.

20 **Ejemplo 223:**

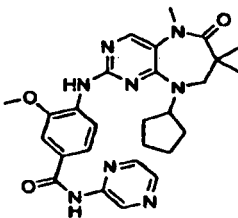
- 4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tiazol-2-il)benzamida (I-223)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,03 (6H, s), 1,52-1,73 (6H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,32 (2H, s), 3,93 (3H, s), 5,13 (1H, quint.), 7,19 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,71-7,74 (3H, m), 7,95 (1H, s), 8,44 (1H, d), 12,42 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,30; EM (EN<sup>+</sup>) 522.

**Ejemplo 224:**

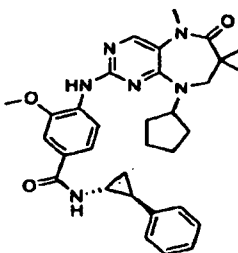
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(pirazin-2-il)benzamida (I-224)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,58-1,80 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,50 (2H, s), 4,01 (3H, s), 5,17 (1H, dt), 7,79 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,29 (1H, t), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, s), 9,46 (1H, s), 11,12 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,99; EM (EN<sup>+</sup>) 517.

**Ejemplo 225:**

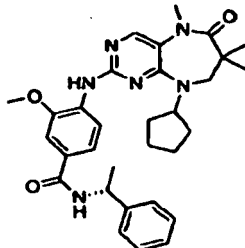
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,9]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)benzamida (I-225)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,21-1,27 (1H, m), 1,32-1,39 (1H, m), 1,56-1,79 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,86-3,04 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,19 (1H, dt), 7,15-7,20 (3H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,57 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,50; EM (EN<sup>+</sup>) 555.

**Ejemplo 226:**

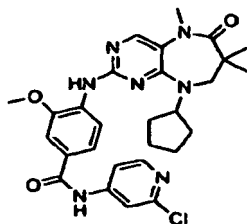
**(R)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(1-feniletil)benzamida (I-226)**



- 5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,50 (3H, d), 1,53-1,78 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 5,16-5,23 (2H, m), 7,23 (1H, t), 7,33 (2H, t), 7,39 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,71 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,66 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,39; EM (EN<sup>+</sup>) 543.

**Ejemplo 227:**

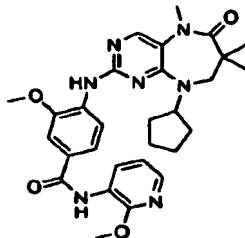
- 10 **N-(2-cloropiridin-4-il)4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida (I-227)**



- 15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,58-1,80 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,51 (2H, s), 4,01 (3H, s), 5,17 (1H, dt), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 7,95 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,27 (1H, t), 8,33 (1H, d), 10,69 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,46; EM (EN<sup>+</sup>) 550.

**Ejemplo 228:**

**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida (I-228)**

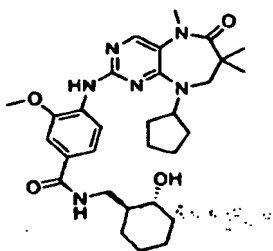


- 20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,58-1,80 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,93

(3H, s), 3,99 (3H, s), 5,15 (1H, dt), 7,06 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,98-8,05 (3H, m), 8,23 (1H, t), 8,88 (1H, s a), 9,64 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,51; EM (EN<sup>+</sup>) 546.

**Ejemplo 229:**

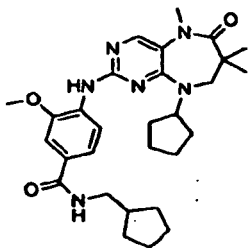
5 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)metil)-3-metoxibenzamida (I-229)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,93-0,99 (1H, m), 1,09 (6H, s), 1,10-1,20 (2H, m), 1,36-1,46 (1H, m), 1,52-1,91 (12H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,82 (1H, d), 5,18 (1H, dt), 7,48 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,32 (1H, t), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,17; EM (EN<sup>+</sup>) 551.

**Ejemplo 230:**

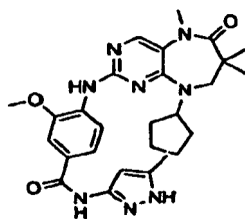
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(ciclopentilmetil)-3-metoxibenzamida (I-230)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,21-1,30 (2H, m), 1,43-1,79 (12H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 2,11-2,19 (1H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, dt), 7,47 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,65; EM (EN<sup>+</sup>) 521.

20 **Ejemplo 231:**

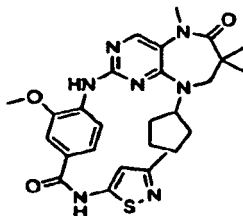
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (I-231)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,59-1,90 (8H, m), 2,23 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,99 (3H, s), 5,15 (1H, dt), 6,41 (1H, s a), 7,70 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,19 (1H, d), 10,69 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,57; EM (EN<sup>+</sup>) 519.

**Ejemplo 232:**

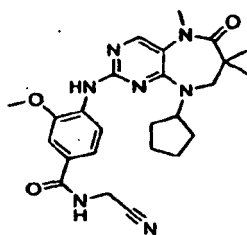
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)benzamida (I-232)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,144 (6H, s), 1,59-1,82 (6H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,51 (2H, s), 4,01 (3H, s), 5,16 (1H, dt), 6,93 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,75 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,27 (1H, d), 9,01 (1H, s a), 12,19 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,15; EM (EN<sup>+</sup>) 536.

**Ejemplo 233:**

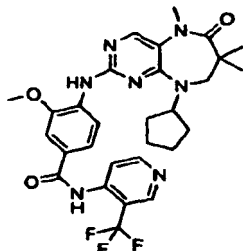
**N-(cianometil)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida (I-233)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,56-1,80 (6H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,31 (2H, d), 5,18 (1H, dt), 7,50 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,75 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,43 (1H, d), 9,07 (1H, t); tr de HPLC (min): 9,34; EM (EN<sup>+</sup>) 478.

**Ejemplo 234:**

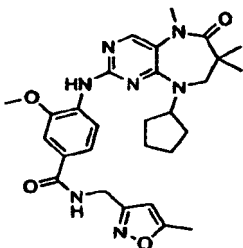
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(3-trifluorometil)piridin-4-il)benzamida (I-234)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO  $D^6$  1,15 (6H, s), 1,58-1,78 (6H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,99 (3H, s), 5,14 (1H, quint.), 7,64-7,69 (2H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,20-8,24 (1H, m), 8,89 (1H, d), 9,00 (1H, s), 9,15 (1H, s a), 10,23 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,70; EM ( $EN^+$ ) 584.

**Ejemplo 235:**

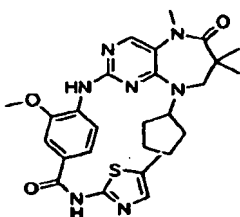
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)benzamida (I-235)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO  $D^6$  1,10 (6H, s), 1,54-1,67 (4H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 2,37 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,46 (2H, d), 5,18 (1H, quint.), 6,15 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,96 (1H, t); tr de HPLC (min): 9,70; EM ( $EN^+$ ) 534.

**Ejemplo 236:**

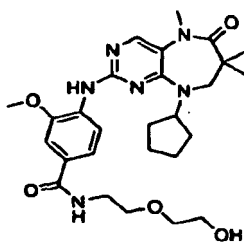
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(5-metiltiazol-2-il)benzamida (I-236)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,12 (6H, s), 1,58-1,82 (6H, s), 1,83-1,91 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,50 (2H, s), 4,00 (3H, s), 5,16 (1H, quint.), 7,24 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,85 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,78 (1H, s a), 12,44 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,50; EM (EN<sup>+</sup>) 536.

5 **Ejemplo 237:**

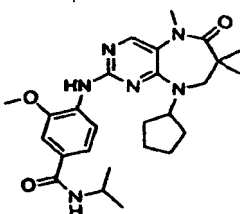
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-3-metoxibenzamida (I-237)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,54-1,69 (4H, s), 1,70-1,81 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,40-3,47 (4H, m), 3,49-3,55 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,62 (1H, t), 5,18 (1H, quint.), 7,48 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,42 (1H, t); tr de HPLC (min): 9,00; EM (EN<sup>+</sup>) 527.

**Ejemplo 238:**

15 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxibenzamida (I-238)**

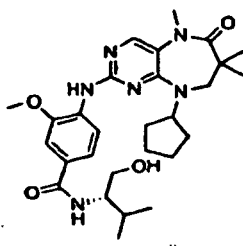


20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,17 (6H, s), 1,54-1,69 (4H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,11 (1H, dt), 5,19 (1H, quint.), 7,48 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,10; EM (EN<sup>+</sup>) 481.

**Ejemplo 239:**

**(S)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-3-metoxibenzamida (I-239)**

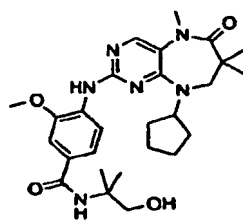
157



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,89 (3H, d), 0,91 (3H, d), 1,09 (6H, s), 1,58-1,77 (6H, m), 1,83-1,97 (3H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,53 (2H, t), 3,76-3,85 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,60 (1H, t), 5,19 (1H, dt), 7,51 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,75; EM (EN<sup>+</sup>) 525.

**Ejemplo 240:**

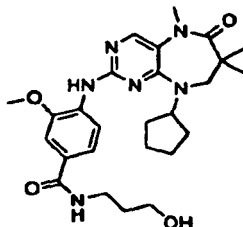
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida (I-240)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,32 (6H, s), 1,57-1,90 (8H, m), 3,18 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,52 (2H, d), 3,94 (3H, s), 4,96 (1H, t), 5,19 (1H, dt), 7,40-7,44 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,61; EM (EN<sup>+</sup>) 511.

**Ejemplo 241:**

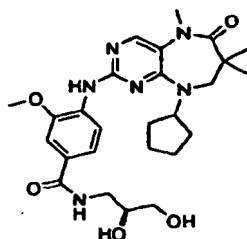
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(3-hidroxi-2-metoxi-N-(tiazol-2-il)benzamida (I-241)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,54-1,79 (8H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,28-3,36 (2H, m), 3,38 (2H, s), 3,46 (2H, dd), 3,94 (3H, s), 4,50 (1H, t), 5,18 (1H, dt), 7,47 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,34-8,39 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,02; EM (EN<sup>+</sup>) 497.

**Ejemplo 242:**

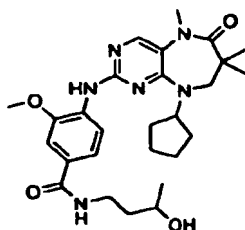
**(S)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-3-metoxibenzamida (I-242)**



5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,53-1,77 (6H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,18-3,24 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,30-3,43 (3H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,61 (1H, t), 4,85 (1H, d), 5,19 (1H, dt), 7,50 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,34-8,41 (2H, m); tr de HPLC (min): 8,62; EM (EN<sup>+</sup>) 513.

10 **Ejemplo 243:**

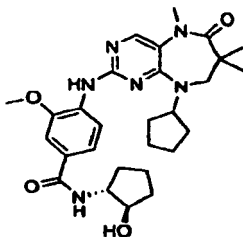
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(3-hidroxibutil)-3-metoxibenzamida (I-243)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,07-1,10 (3H, m), 1,09 (6H, s), 1,51-1,89 (10H, m), 3,18 (3H, s), 3,28-3,38 (2H, m), 3,39 (2H, s), 3,63-3,70 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,54 (1H, d), 5,18 (1H, dt), 7,46 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,32-8,39 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,31; EM (EN<sup>+</sup>) 511.

**Ejemplo 244:**

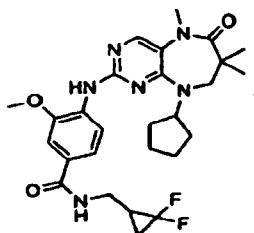
20 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida (I-244)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,44-1,52 (2H, m), 1,53-1,78 (8H, m), 1,81-1,96 (3H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,94-4,03 (2H, m), 4,80 (1H, d), 5,19 (1H, dt), 7,48 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,55; EM (EN<sup>+</sup>) 523.

**Ejemplo 245:**

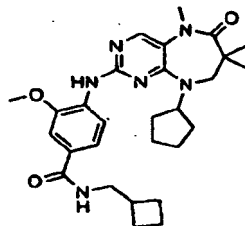
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((2,2-difluorociclopropil)metil)-3-metoxibenzamida (I-245)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,26-1,36 (1H, m), 1,55-1,70 (5H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 1,95-2,09 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,31-3,39 (2H, m), 3,39 (2H, s), 3,95 (3H, s), 5,18 (1H, dt), 7,50 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,76 (1H, s a), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,65 (1H, t); tr de HPLC (min): 10,00; EM (EN<sup>+</sup>) 529.

**Ejemplo 246:**

**N-(ciclobutilmetil)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamida (I-246)**

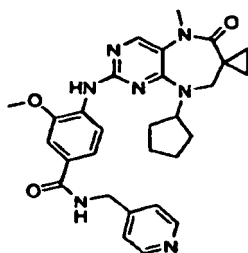


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,58-2,04 (14H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,30 (2H, t), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 5,18 (1H, dt), 7,47 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,32-8,38 (2H, m); tr de HPLC (min): 10,42; EM (EN<sup>+</sup>) 507.

**Ejemplo 247:**

**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida (I-247)**

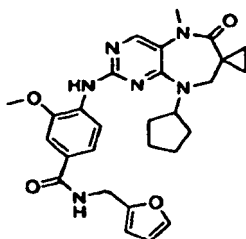
160



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,66-0,69 (2H, m), 0,89-0,91 (2H, m), 1,51-1,55 (2H, m), 1,60-1,64 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,89 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,44 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,50-4,52 (2H, m), 4,85 (1H, m), 7,30-7,31 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,50-8,51 (2H, m), 9,03 (1H, m); tr de HPLC (min): 9,08; EM (EN<sup>+</sup>) 528.

#### **Ejemplo 248:**

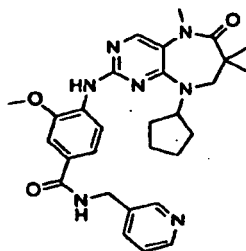
**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-(furan-2-ilmetil)-3-metoxibenzamida (I-248)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,72 (2H, m), 0,90 (2H, m), 1,50-1,54 (2H, m), 1,60-1,64 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,89 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, s a), 3,94 (3H, s), 4,47-4,48 (2H, m), 4,85 (1H, m), 6,27 (1H, m), 6,41 (1H, m), 7,53 (2H, m), 7,59 (1H, s a), 7,70 (1H, s a), 7,99 (1H, s a), 8,41 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,58; EM (EN<sup>+</sup>) 517.

#### **Ejemplo 249:**

**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida (I-249)**

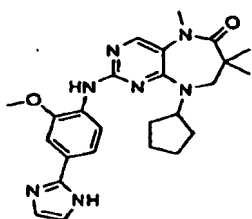


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN

DMSO D<sup>6</sup> 0,67-0,68 (2H, m), 0,90-0,91 (2H, m), 1,50-1,54 (2H, m), 1,59-1,64 (2H, m), 1,69 (2H, m), 1,89 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,45-3,48 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,50-4,51 (2H, m), 4,58 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,52-7,55 (2H, m), 7,71-7,73 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,42-8,47 (2H, m), 8,56 (1H, s), 9,00 (1H, m); tr de HPLC (min): 9,12; EM (EN<sup>+</sup>) 528.

5 **Ejemplo 250:**

**2-(4-(1H-imidazol-2-il)-2-metoxifenilamino)-9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-250)**

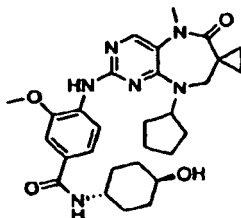


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN

10 DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,56-1,81 (6H, m), 1,82-1,97 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,30-3,40 (2H, m), 3,94 (3H, s), 5,14-5,25 (1H, m), 7,1 (2H, s a), 7,49-7,54 (1H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,30-8,36 (1H, m), 12,40 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,50; EM (EN<sup>+</sup>) 462.

**Ejemplo 251:**

15 **4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-((1R,9R)-4-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida (I-251)**



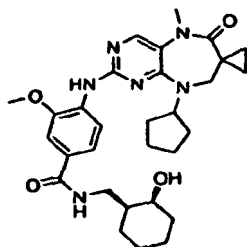
Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN

20 DMSO D<sup>6</sup> 0,67 (2H, m), 0,90 (2H, m), 1,20-1,28 (2H, m), 1,34-1,43 (2H, m), 1,50-1,54 (2H, m), 1,59-1,87 (10H, m), 3,16 (3H, s), 3,47 (2H, m), 3,73 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,58 (1H, m), 4,86 (1H, m), 7,45-7,47 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 8,38 (1H, m); tr de HPLC (min): 8,84; EM (EN<sup>+</sup>) 535.

**Ejemplo 252:**

25 **4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-(((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)metil)-3-metoxibenzamida (I-252)**

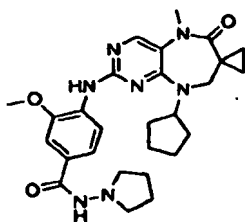
162



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,66-0,67 (2H, m), 0,90-0,91 (2H, m), 1,15-1,18 (2H, m), 1,23-1,35 (4H, m), 1,501-1,69 (10H, m), 1,88 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,73 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,42 (1H, m), 4,84 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, s a), 7,99 (1H, s a), 8,36-8,41 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,85; EM (EN<sup>+</sup>) 549.

**Ejemplo 253:**

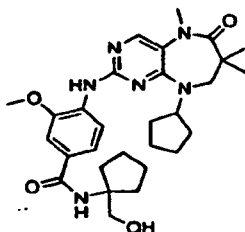
**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-3-metoxi-N-(pirrolidin-1-il)benzamida (I-253)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,66-0,68 (2H, m), 0,90-0,91 (2H, m), 1,49 (2H, m), 1,50-1,54 (2H, m), 1,60-1,61 (2H, m), 1,64-1,78 (4H, m), 1,88 (2H, m), 2,95 (4H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,84 (1H, m), 7,41 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,40 (1H, m), 9,28 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,20; EM (EN<sup>+</sup>) 506.

**Ejemplo 254:**

**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-3-metoxibenzamida (I-254)**

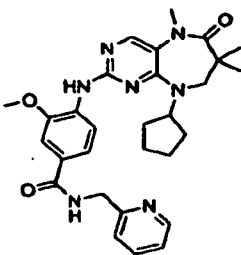


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,52-1,78 (12H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 3,19 (3H, s),

3,38 (2H, s), 3,58 (2H, d), 3,94 (3H, s), 4,89 (1H, t), 5,19 (1H, quint.), 7,44-7,46 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,10; EM (EN<sup>+</sup>) 537.

**Ejemplo 255:**

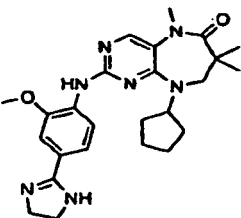
5 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida (I-255)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,08 (6H, s), 1,54-1,67 (4H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,57 (2H, d), 5,19 (1H, quint.), 7,25-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,76 (1H, t), 8,00 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,51 (1H, d), 9,04 (1H, t); tr de HPLC (min): 9,60; EM (EN<sup>+</sup>) 530.

**Ejemplo 256:**

**9-ciclopentil-2-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxifenilamino)-5,7,7-trimetil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-256)**

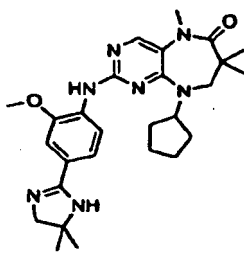


15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,55-1,95 (8H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,65 (4H, s), 3,92 (3H, s), 5,20 (1H, quint.), 7,42 (1H, d) 7,50 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,06; EM (EN<sup>+</sup>) 464.

20 **Ejemplo 257:**

**9-ciclopentil-2-(4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxifenilamino)-5,7,7-trimetil-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona (I-257)**

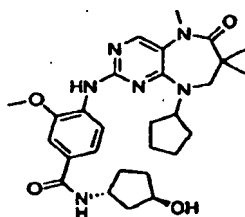
164



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento D. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,24 (6H, s), 1,55-1,95 (8H, m), 3,18 (3H, s), 3,32 (2H, s), 3,38 (2H, s), 3,92 (3H, s), 5,18 (1H, quint.), 7,38 (1H, dd) 7,46 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,36 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,43; EM (EN<sup>+</sup>) 492.

**Ejemplo 258:**

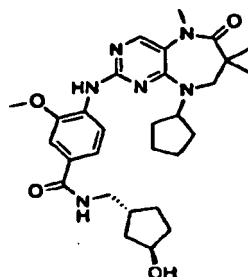
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1R,3R)-3-(hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida (I-258)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,87 (6H, s), 1,21-1,31 (2H, m), 1,37-1,53 (7H, m), 1,60-1,74 (4H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,16 (2H, s), 3,72 (3H, s), 4,00 (1H, s a), 4,23 (1H, dd), 4,31 (1H, d), 4,96 (1H, quint.), 7,23 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,13 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,20; EM (EN<sup>+</sup>) 523.

**Ejemplo 259:**

**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1R,3R)-3-(hidroxiciclopentil)metil)-3-metoxibenzamida (I-259)**

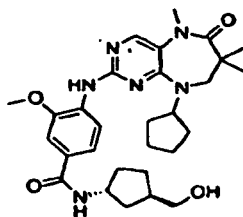


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,18-1,27 (1H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,57-1,69 (5H, m), 1,72-.93 (6H,

m), 2,33-2,41 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,34 (2H, s), 3,39 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,14 (1H, d a), 4,38 (1H, d), 5,18 (1H, quint.), 7,47 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,35-8,37 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,30; EM (EN<sup>+</sup>) 537.

**Ejemplo 260:**

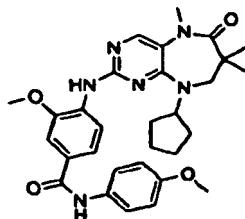
- 5 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1R,3R)-3-(hidroximetil)ciclopentil)-3-metoxibenzamida (I-260)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,08 (6H, s), 1,23-1,29 (1H, m), 1,50-1,68 (6H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,78-1,98 (5H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,30 (2H, t), 3,38 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,22-4,28 (1H, m), 4,55 (1H, t), 5,18 (1H, quint.), 7,46 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,35 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,40; EM (EN<sup>+</sup>) 537.

**Ejemplo 261:**

- 15 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(4-metoxifenil)benzamida (I-261)**

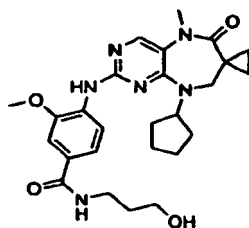


- 20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,56-1,69 (4H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,39 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,98 (3H, s), 5,21 (1H, quint.), 6,93 (2H, d), 7,59-7,66 (4H, m), 7,76 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,44 (1H, d), 9,98 (1H, s); tr de HPLC (min): 10,19; EM (EN<sup>+</sup>) 545.

**Ejemplo 262:**

- 4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-(3-hidroxipropil)-3-metoxibenzamida (I-262)**

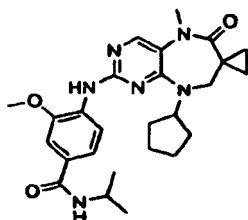
166



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,67 (2H, m), 0,90 (2H, m), 1,50-1,71 (6H, m), 1,89-1,91 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,29-3,34 (4H, m), 3,44-3,47 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,50 (1H, m), 4,84 (1H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,35-8,41 (2H, m); tr de HPLC (min): 8,58; EM (EN<sup>+</sup>) 495.

**Ejemplo 263:**

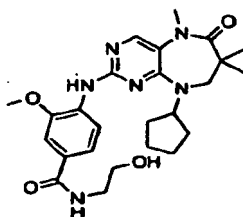
**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-isopropil-3-metoxibenzamida (I-263)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,67 (2H, m), 0,90 (2H, m), 1,17 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,50-1,70 (6H, m), 1,80 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,10 (1H, m), 4,85 (1H, m), 7,49 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,10 (1H, d), 8,40 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,58; EM (EN<sup>+</sup>) 479.

**Ejemplo 264:**

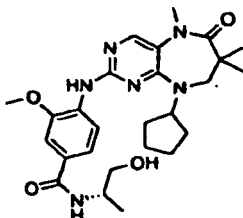
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida (I-264)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,19 (6H, s), 1,52-1,67 (4H, m), 1,69-1,81 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,30-3,34 (2H, m a), 3,38 (2H, s), 3,48-3,53 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,75 (1H, t), 5,18 (1H, quint.), 7,49 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,37 (1H, d).; tr de HPLC (min): 8,87; EM (EN<sup>+</sup>) 483.

**Ejemplo 265:**

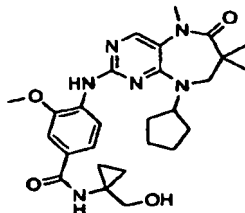
**(S)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(hidroxipropan-2-il)-3-metoxibenzamida (I-265)**



5 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,10 (6H, s), 1,14 (3H, d), 1,52-1,67 (4H, m), 1,69-1,81 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,31-3,34 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,44-3,50 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,99-4,06 (1H, m), 4,74 (1H, t), 5,19 (1H, quint.), 7,49 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,15; EM (EN<sup>+</sup>) 497.

10 **Ejemplo 266:**

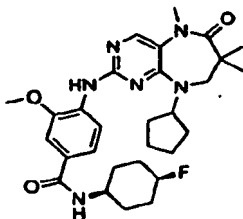
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-3-metoxibenzamida (I-266)**



15 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,65-0,72 (2H, m), 0,75-0,80 (2H, m), 1,09 (6H, s), 1,57-1,94 (8H, m), 3,18 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,53 (2H, d), 3,93 (3H, s), 4,80 (1H, t), 5,18 (1H, dt), 7,50 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,61 (1H, s); tr de HPLC (min): 9,26; EM (EN<sup>+</sup>) 510, (EN<sup>-</sup>) 508.

**Ejemplo 267:**

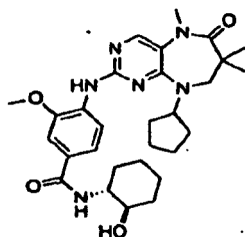
20 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1S,4S)-4-fluorociclohexil)-3-metoxibenzamida (I-267)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,55-1,79 (12H, m), 1,85-2,02 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,85-3,94 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,85 (1H, d), 5,19 (1H, dt), 7,49 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,37 (1H, d); tr de HPLC (min): 10,17; EM (EN<sup>+</sup>) 540, (EN<sup>-</sup>) 538.

5 **Ejemplo 268:**

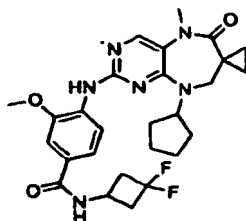
**4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-3-metoxibenzamida (I-268)**



10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,19-1,30 (4H, m), 1,55-1,79 (8H, m), 1,81-1,96 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, m), 3,38-3,48 (1H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,62 (1H, d), 5,19 (1H, dt), 7,49 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,98 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,74; EM (EN<sup>+</sup>) 538, (EN<sup>-</sup>) 536.

**Ejemplo 269:**

15 **4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2-ilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metoxibenzamida (I-269)**

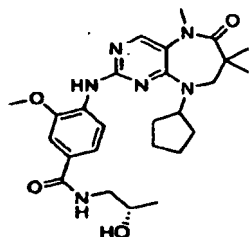


20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,63-0,71 (2H, m), 0,87-0,93 (2H, m), 1,44-1,76 (6H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,70-2,82 (2H, m), 2,90-3,02 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,95 (3H, s), 4,23-4,31 (1H, m), 4,85 (1H, dt), 7,48 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,66 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,75; EM (EN<sup>+</sup>) 528, (EN<sup>-</sup>) 526.

**Ejemplo 270:**

25 **(S)-4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-hidroxipropil)-3-metoxibenzamida (I-270)**

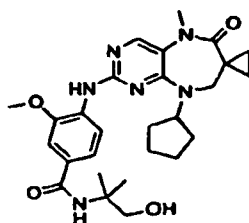
169



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,06 (3H, d), 1,14 (6H, s), 1,54-1,78 (6H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 3,13-3,24 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,73-3,82 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,77 (1H, d), 5,18 (1H, dt), 7,50 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,30-8,40 (2H, m); tr de HPLC (min): 9,10; EM (EN<sup>+</sup>) 498, (EN<sup>-</sup>) 496.

#### **Ejemplo 271:**

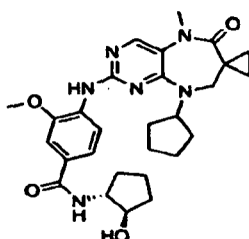
**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-metoxibenzamida (I-271)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,66-0,69 (2H, m), 0,89-0,92 (2H, m), 1,32 (6H, s), 1,48-1,69 (6H, m), 1,89 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,44-3,48 (2H, m), 3,51-3,52 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,85 (1H, m), 4,96 (1H, m), 7,42-7,43 (3H, m), 7,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,23; EM (EN<sup>+</sup>) 510, (EN<sup>-</sup>) 508.

#### **Ejemplo 272:**

**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida (I-272)**

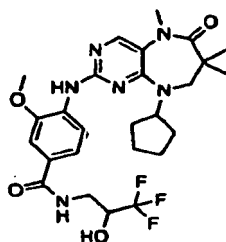


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,67 (2H, m), 0,90 (2H, m), 1,49-1,50 (2H, m), 1,55-1,68 (8H, m), 1,86-1,89 (3H, m),

2,00 - 2,01 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,97-4,00 (2H, m), 4,80 (1H, m), 4,85 (1H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,11 (1H, m), 8,39 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,16; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

**Ejemplo 273:**

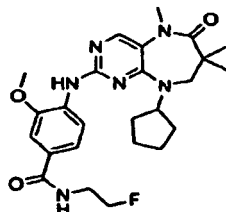
- 5 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)benzamida (I-278)**



- 10 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,57-1,9,4 (8H, m), 3,19 (3H, s), 3,21-3,28 (1H, m), 3,38 (2H, s), 3,59-3,68 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,12-4,24 (1H, m), 5,18 (1H, dt), 6,54 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,65 (1H, t); tr de HPLC (min): 9,67; EM (EN<sup>+</sup>) 552, (EN<sup>-</sup>) 550.

**Ejemplo 274:**

- 15 **4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-N-(2-fluoroetil)-3-metoxibenzamida (I-279)**

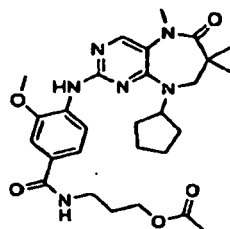


- 20 Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,09 (6H, s), 1,55-1,80 (6H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,38 (2H, s), 3,53 (1H, c), 3,60 (1H, c), 3,94 (3H, s), 4,48 (1H, t), 4,60 (1H, t), 5,18 (1H, dt), 7,52 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,61 (1H, t); tr de HPLC (min): 9,54; EM (EN<sup>+</sup>) 486, (EN<sup>-</sup>) 484.

**Ejemplo 275:**

**acetato de 3-(4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamido)propilo (I-273)**

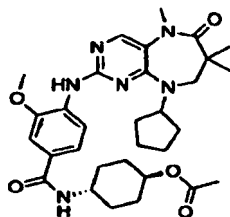
171



Preparado usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,15 (6H, s), 1,58-1,70 (8H, m), 1,83-1,87 (2H, m), 2,01 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,33-3,37 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,04-4,08 (2H, m), 5,11 (1H, m), 7,52 (1H, d), 7,59 (1H, s), 8,03 (2H, m), 8,54 (1H, m), 9,28 (1H, s a); tr de HPLC (min): 9, 64; EM (EN<sup>+</sup>) 540, (EN<sup>-</sup>) 538.

**Ejemplo 276:**

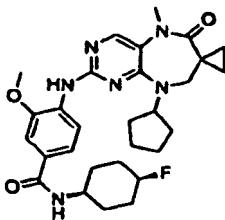
**(1R,4R)-4-(4-(9-ciclopentil-5,7,7-trimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-2-ilamino)-3-metoxibenzamido)ciclohexil acetato (I-280)**



Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 1,14 (6H, s), 1,44-1,96 (15 H, m), 2,00 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,82 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,59 (1H, m), 5,13 (1H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,20 (1H, d), 9,00 (1H, s a); tr de HPLC (min): 10,04; EM (EN<sup>+</sup>) 580, (EN<sup>-</sup>) 578.

**Ejemplo 277:**

**4-(9-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin]-2'-ilamino)-N-((1S,4S)-4-fluorociclohexil)-3-metoxibenzamida (I-281)**

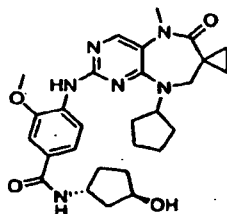


Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,63-0,71 (2H, m), 0,86-0,94 (2H, m), 1,47-1,99 (16H, m), 3,17 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,83-3,91 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,78-4,89 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99

(1H, s), 8,13 (1H, d), 8,39 (1H, d); tr de HPLC (min): 9,88; EM (EN<sup>+</sup>) 538, (EN<sup>-</sup>) 536.

**Ejemplo 278:**

**4-(9'-ciclopentil-5'-metil-6'-oxo-5',6',8',9'-tetrahidroespiro(ciclopropano-1,7'-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin)-2'-ilamino)-N-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-3-metoxibenzamida (I-282)**



5

Preparada usando los reactivos apropiados de acuerdo con el procedimiento E. RMN DMSO D<sup>6</sup> 0,63-0,69 (2H, m), 0,86-0,93 (2H, m), 1,43-1,75 (9H, m), 1,83-2,09 (5H, m), 3,17 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,94 (3H, s), 4,19-4,26 (1H, m), 4,46 (1H, dt), 4,53 (1H, d), 4,85 (1H, dt), 7,46 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,39 (1H, d); tr de HPLC (min): 8,83; EM (EN<sup>+</sup>) 522, (EN<sup>-</sup>) 520.

10

**Ejemplo 279: Ensayo de PLK1**

Los compuestos de la presente invención se evalúan como inhibidores de la quinasa PLK humana usando los siguientes ensayos.

**Ensayo de inhibición de Plk1**

15

Se exploraron los compuestos con respecto a su capacidad de inhibir Plk 1 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se realizaron en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM y DTT 1mM. Las concentraciones finales del sustrato fueron [γ-33P] ATP 50 μM (136 mCi 33P ATP/ mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y péptido 10 μM (proteína SAM68 Δ332-443). Los ensayos se realizaron a 25°C en presencia de Plk1 15 nM (A20-K338). Se preparó una solución tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos indicados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30 μl de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2 μl de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente empezando a partir de una concentración final de 10 μM con diluciones seriadas de dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO del 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por la adición de 8 μl de entre [γ-33P] ATP (concentración final 50 μM).

20

25

30

La reacción se detuvo después de 60 minutos por la adición de 100 μl de ácido fosfórico 0,14 M. Una placa de 96 pocillos de filtro de fosfocelulosa multiscreen (Millipore, n° de Cat MAPHN0B50) se pretrató con 100 μl de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125 μl de la mezcla de ensayo interrumpida. La placa se lavó con 4 x 200 μl de ácido fosfórico 0,2 M.

Después del secado se añadieron 100 µl de cóctel de centelleo líquido Optiphase "Supermix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, wallac).

- 5 Después de retirar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de  $K_i$ (app) a partir del análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

#### **Ensayo de inhibición de Plk1:**

- 10 Se exploraron los compuestos con respecto a su capacidad de inhibir Plk1 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se realizaron en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones de sustrato finales fueron 150 µM (350 µM para determinar valores de  $< 1$  nM) de  $[\gamma\text{-}^{33}P]$  ATP (115 mCi  $^{33}P$  ATP/ mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y 300 M (450 µM para determinar valores de  $< 1$  nM) de péptido (KKKISDELMDATFADQEAK). Los ensayos se  
15 realizaron a 25°C en presencia de una concentración 4 nM (1 nM para determinar valores  $< 1$  nM) de Plk1. Se preparó una solución de tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos indicados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30 µl de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2 µl de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto  
20 de ensayo (típicamente empezando a partir de una concentración final de 10 µM con diluciones seriadas dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por la adición de 8 µl de  $[\gamma\text{-}^{33}P]$ ATP (concentración final 150 µM (350 µM para determinar los valores de  $< 1$  nM)).

- 25 La reacción se detuvo después de 90 minutos (240 minutos para determinar valores de  $< 1$  nM) por la adición de 100 µl de ácido fosfórico 0,14 M. Una placa de 96 de pocillos de filtro de fosfocelulosa multiscreen (Millipore, nº de Cat MAPHN0B50) se pretrató con 100 µl de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125 µl de la mezcla de ensayo interrumpida. La placa se lavó con 4 x 200 µl de ácido fosfórico 0,2 M. Después del secado, se añadieron 100 µl de cóctel de centelleo líquido Optiphase "SuperMix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento de  
30 centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

- Después de retirar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos se calcularon los datos de  $K_i$ (app) a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

- 35 En general los compuestos de la invención son eficaces para la inhibición de Plk1. Los

siguientes compuestos mostraron un valor de  $K_i$  menor de 10nM en el ensayo de incorporación radiactiva: I-2, I-5, I-4, I-6, I-9, I-11, I-12, I-16, I-17, I-18, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-31, I-32, I-33, I-34, I-36, I-37, I-38, I-39, I-47, I-48, I-51, I-52, I-53, I-58, I-59, I-60, I-62, I-64, I-67, I-68, I-69, I-70, I-71, I-72, I-73, I-74, I-75, I-76, I-77, I-80, I-85, I-87, I-93, I-94, I-95, I-96, I-99, I-101, I-103, I-104, I-105, I-108, I-113, I-118, I-119, I-123, I-129, I-130, I-131, I-132, I-133, I-134, I-135, I-136, I-157, I-158, I-163, I-166, I-167, I-169, I-170, I-171, I-172, I-173, I-174, I-175, I-176, I-177, I-178, I-179, I-180, I-181, I-182, I-183, I-184, I-185, I-186, I-187, I-190, I-191, I-192, I-193, I-194, I-195, I-196, I-197, I-198, I-199, I-200, I-201, I-202, I-203, I-204, I-205, I-206, I-207, I-208, I-209, I-210, I-211, I-212, I-213, I-214, I-216, I-217, I-218, I-219, I-220, I-221, I-222, I-223, I-224, I-225, I-226, I-227, I-228, I-229, I-230, I-231, I-232, I-233, I-234, I-235, I-236, I-237, I-238, I-239, I-240, I-241, I-242, I-243, I-244, I-245, I-246, I-247, I-248, I-249, I-250, I-251, I-252, I-253, I-254, I-255, I-256, I-257, I-258, I-259, I-260, I-261, I-262, I-263, I-264, I-265, I-266, I-267, I-268, I-269, I-270, I-271, I-272, I-273, I-278, I-279, I-280, I-282. Los siguientes compuestos mostraron valores  $K_i$  entre 10 nM y 100 nM en el ensayo de incorporación radiactiva: I-1, I-3, I-7, I-8, I-10, I-14, I-15, I-19, I-20, I-30, I-35, I-40, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-49, I-50, I-56, I-63, I-65, I-66, I-78, I-79, I-81, I-86, I-89, I-90, I-91, I-92, I-97, I-98, I-102, I-109, I-110, I-111, I-112, I-114, I-116, I-117, I-120, I-122, I-124, I-125, I-137, I-138, I-139, I-141, I-143, I-144, I-145, I-147, I-149, I-150, I-151, I-152, I-153, I-154, I-155, I-156, I-159, I-160, I-161, I-162, I-164, I-165, I-168, I-188, I-192, I-215. Los siguientes compuestos mostraron valores de  $K_i$  comprendidos entre 100 nM y 4  $\mu$ M en el ensayo de incorporación radiactiva: I-29, I-41, I-54, I-55, I-57, I-61, I-82, I-83, I-84, I-88, I-100, I-106, I-115, I-121, I-127, I-128, I-140, I-146, I-148, I-189. Los siguientes compuestos no fueron solubles en las condiciones de ensayo: I-126 e I-142. Los siguientes compuestos no fueron activos dentro de los límites del ensayo I-13 e I-107.

### **Ensayo de inhibición de Plk2:**

Se exploraron los compuestos con respecto a su capacidad de inhibir Plk2 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se realizaron en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones de sustrato finales fueron 200  $\mu$ M de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$  ATP (57 mCi  $^{33}\text{P}$  ATP/ mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y 300  $\mu$ M de péptido (KKKISDELMDATFADQEAK). Los ensayos se realizaron a 25°C en presencia de una concentración 25 nM de Plk2. Se preparó una solución de tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos indicados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30  $\mu$ l de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2  $\mu$ l de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente

empezando a partir de una concentración final de 10  $\mu$ M con diluciones seriadas dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por la adición de 8  $\mu$ l de [ $\gamma$ -33P]ATP (concentración final 200  $\mu$ M).

La reacción se detuvo después de 90 minutos por la adición de 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,14 M. Una placa de 96 de pocillos de filtro de fosfocelulosa multiscreen (Millipore, nº de Cat MAPHN0B50) se pretrató con 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125  $\mu$ l de la mezcla de ensayo interrumpida. La placa se lavó con 4 x 200  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M. Después del secado, se añadieron 100  $\mu$ l de cóctel de centelleo líquido Optiphase "SuperMix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

Después de retirar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos se calcularon los datos de  $K_i$ (app) a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

#### **Ensayo de inhibición de Plk3:**

Se exploraron los compuestos con respecto a su capacidad de inhibir Plk3 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se realizaron en una mezcla de HEPES 25 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM y DTT 1 mM. Las concentraciones de sustrato finales fueron 75  $\mu$ M de [ $\gamma$ -33P] ATP (60 mCi 33P ATP/ mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y 10  $\mu$ M de péptido (proteína SAM68  $\Delta$ 332-443). Los ensayos se realizaron a 2,5°C en presencia de Plk3 5nM. Se preparó una solución de tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos indicados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30  $\mu$ l de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2  $\mu$ l de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente empezando a partir de una concentración final de 10  $\mu$ M con diluciones seriadas dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por la adición de 8  $\mu$ l de [ $\gamma$ -33P]ATP (concentración final 75  $\mu$ M).

La reacción se detuvo después de 60 minutos por la adición de 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,14 M. Una placa de 96 de pocillos de filtro de fosfocelulosa multiscreen (Millipore, nº de Cat MAPHN0B50) se pretrató con 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125  $\mu$ l de la mezcla de ensayo interrumpida. La placa se lavó con 4 x 200  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M. Después del secado, se añadieron 100  $\mu$ l de cóctel de centelleo líquido Optiphase "SuperMix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

Después de retirar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos se calcularon los datos de  $K_i(\text{app})$  a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

#### 5 **Ensayo de inhibición de Plk4:**

Se exploraron los compuestos con respecto a su capacidad de inhibir Plk4 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se realizaron en una mezcla de MOPS 8 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, BSA al 0,1% y DTT 2 mM. Las concentraciones de sustrato finales fueron 15  $\mu\text{M}$  de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$  ATP (227 mCi  $^{33}\text{P}$  ATP/ mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y 300  $\mu\text{M}$  de péptido (KKKMDATFADQ). Los ensayos se realizaron a 25°C en presencia de Plk4 25 nM. Se preparó una solución de tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos indicados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 30  $\mu\text{l}$  de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2  $\mu\text{l}$  de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente empezando a partir de una concentración final de 10  $\mu\text{M}$  con diluciones seriadas dos veces) por duplicado (concentración final de DMSO 5%). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inició por la adición de 8  $\mu\text{l}$  de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  (concentración final 15  $\mu\text{M}$ ).

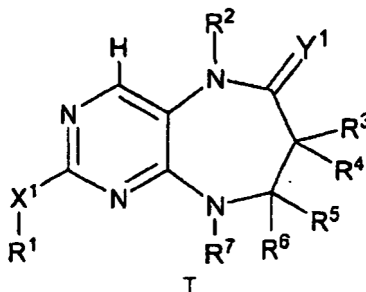
La reacción se detuvo después de 180 minutos por la adición de 100  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,14 M. Una placa de 96 de pocillos de filtro de fosfoelulosa multiscreen (Millipore, nº de Cat MAPHN0B50) se pretrató con 100  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,2 M antes de la adición de 125  $\mu\text{l}$  de la mezcla de ensayo interrumpida. La placa se lavó con 4 x 200  $\mu\text{l}$  de ácido fosfórico 0,2 M. Después del secado, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de cóctel de centelleo líquido Optiphase "SuperMix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del recuento de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

Después de retirar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos se calcularon los datos de  $K_i(\text{app})$  a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, Estados Unidos).

Aunque los presentes inventores han descrito varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilicen o incluyan los compuestos, procedimientos y procesos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención debe definirse por las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula I:



5 en la que

$X^1$  es un enlace, O,  $NR^8$ , S, SO o  $SO_2$ , preferentemente  $X^1$  es  $NR^8$ ;

$Y^1$  es O o  $NR^9$  preferentemente  $Y^1$  es O;

10  $R^1$  es H, alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 3-10 miembros; estando dicho  $R^1$  opcionalmente sustituido con 0-5  $J^1$ ; con la condición de que cuando  $X^1$  es un enlace,  $R^1$  no sea H; preferentemente,  $R^1$  es arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5-10 miembros, estando  $R^1$  sustituido con 0-5  $J^1$ ;

15  $R^2$  es H, alifático  $C_{1-10}$ , -(alifático  $C_{1-10}$ ) -(cicloalifático  $C_{3-10}$ ), cicloalifático  $C_{3-8}$ , haloalifático  $C_{1-4}$ ; estando dicho  $R^2$  opcionalmente sustituido con 0-4  $J^2$ ; preferentemente  $R^2$  es alifático  $C_{1-10}$  o cicloalifático  $C_{3-10}$ , estando  $R^2$  sustituido con 0-4  $J^2$ , y en particular  $R^2$  es  $-CH_3$ ;

cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es independientemente H, alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5-10 miembros; en los que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  está opcional e independientemente sustituido con 0-5  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  y  $J^6$  respectivamente; y

20  $R^7$  es H,  $C(O)R$ ,  $C(O)OR$  o  $C(O)NRR'$ , alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -(alifático  $C_{1-6}$ )-(cicloalifático  $C_{3-10}$ ), -(alifático  $C_{1-6}$ )-(arilo  $C_{6-10}$ ) o -(alifático  $C_{1-6}$ )-(heteroarilo de 5-10 miembros) o -(alifático  $C_{1-6}$ )-(heterociclilo de 3-6 miembros); estando dicho  $R^7$  opcionalmente sustituido con 0-5  $J^7$ , preferentemente  $R^7$  es un grupo seleccionado entre alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 3-10 miembros, estando  $R^7$  sustituido con 0-5  $J^7$ , en particular  $R^7$  es un grupo seleccionado entre alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-8}$ , fenilo, un heteroarilo de 5 miembros, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,5-piridazinilo, 3,5-pirimidilo y un heterociclilo de 3-8 miembros, estando  $R^7$  sustituido con 0-5  $J^7$ ;

o

30  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un

- anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por  $R^3$  y  $R^4$  opcionalmente sustituido con 0-4  $J^{34}$ , preferentemente  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un
- 5 anillo monocíclico de 3-6 miembros sustituido con 0-5  $R^3$  o  $R^4$ ;  
 $R^5$  y  $R^6$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por  $R^5$  y  $R^6$  opcionalmente sustituido con 0-4  $J^{56}$ ;
- 10  $R^3$  y  $R^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por  $R^3$  y  $R^5$  opcionalmente sustituido con 0-4  $J^{35}$ , preferentemente  $R^3$  y  $R^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos,
- 15 forman un anillo monocíclico, de 3-6 miembros, sustituido con 0-5  $R^3$  o  $R^5$ ;  $R^3$  y  $R^7$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por  $R^3$  y  $R^7$  opcionalmente sustituido con 0-4  $J^{37}$ ;
- 20  $R^5$  y  $R^7$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo monocíclico formado por  $R^5$  y  $R^7$  opcionalmente sustituido con 0-4  $J^{57}$ ;
- 25  $R^8$  es H, alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-8}$ ,  $C(O)R$ ,  $C(O)OR$  o  $C(O)NRR'$ , preferentemente  $R^8$  es H;  
 $R^9$  es H o alifático  $C_{1-6}$  sin sustituir; o  
 $R^2$  y  $R^9$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo monocíclico, aromático o no aromático, de 5-8 miembros, que contiene 2-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando dicho anillo
- 30 monocíclico formado por  $R^2$  y  $R^9$  opcionalmente sustituido con 0-4  $J^{29}$ ;  
 cada  $J^1$  es independientemente haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NO_2$ , CN, Q o  $-Z-Q$ ; o dos  $J^1$  tomados juntos pueden formar opcionalmente  $=O$ ;
- 35 Z es alifático  $C_{1-6}$  opcionalmente reemplazado por 0-3 presencias de  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR)-$ ,  $-C(=NOR)-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ ; estando cada Z opcionalmente sustituido con 0-2  $J^Z$ ;

- Q es H; alifático C<sub>1-6</sub>; un anillo monocíclico, aromático o no aromático, de 3-8 miembros, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; o un sistema de anillos bicíclico, aromático o no aromático, de 7-12 miembros, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; cada Q está
- 5 opcionalmente sustituido con 0-5 J<sup>Q</sup>;
- cada J<sup>2</sup> es halo o haloalifático C<sub>1-4</sub>;
- cada J<sup>3</sup>, J<sup>4</sup>, J<sup>5</sup>, y J<sup>6</sup> es independientemente alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, o -(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>n</sub>-V<sup>1</sup>; en el que
- n es 0 ó 1;
- 10 V<sup>1</sup> es halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), halo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OR", SH, SR", NH<sub>2</sub>, NHR", N(R")<sub>2</sub>, COH, COR", CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R", CONH<sub>2</sub>, CONHR", CONR"<sub>2</sub>, OCOR", OCONH<sub>2</sub>, OCONHR", OCON(R")<sub>2</sub>, NH-COR", NR"COR", NHCO<sub>2</sub>R", NR"CO<sub>2</sub>R", NHCO<sub>2</sub>H, NR"CO<sub>2</sub>H, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONHR", NHCON(R")<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR", SO<sub>2</sub>N(R")<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R", NR"SO<sub>2</sub>R";
- 15 o V<sup>1</sup> es un grupo cíclico seleccionado entre cicloalifático C<sub>3-6</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 3-6 miembros; estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con 0-3 J<sup>V</sup>;
- R" es alifático C<sub>1-4</sub> sin sustituir;
- o dos de los mismos J<sup>3</sup>, J<sup>4</sup>, J<sup>5</sup> o J<sup>6</sup>, unidos al mismo átomo, pueden formar juntos
- 20 opcionalmente =O;
- cada J<sup>Z</sup> y J<sup>V</sup> es independientemente halo, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>);
- cada J<sup>Q</sup>, J<sup>7</sup>, J<sup>29</sup>, J<sup>34</sup>, J<sup>56</sup>, J<sup>35</sup>, J<sup>37</sup> y J<sup>57</sup> es independientemente M o -Y-M;
- 25 cada Y es independientemente un alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir opcionalmente reemplazado por 0-3 presencias de -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-;
- cada M es independientemente H, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, halo(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), heterociclilo de 3-6 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, halo, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OR', SH, SR', NH<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, COH, COR', CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, OCOR', OCONH<sub>2</sub>, OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, NHCOR', NR'COR', NHCO<sub>2</sub>R', NR'CO<sub>2</sub>R', NHCO<sub>2</sub>H, NR'CO<sub>2</sub>H, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONHR', NHCON(R')<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>R' o NR'SO<sub>2</sub>R', o dos M tomados juntos pueden formar
- 30 opcionalmente =O;
- R es H o alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir;
- 35 R' es alifático C<sub>1-6</sub> sin sustituir; o dos grupos R', junto con el átomo al que están unidos,

forman un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-8 miembros, sin sustituir, que tiene 0-1 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

5  $R^1$  es H, alifático  $C_{1-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 3-10 miembros; estando dicho  $R^1$  opcionalmente sustituido con 0-5  $J^1$ ; con la condición de que cuando  $X^1$  es un enlace,  $R^1$  no sea H;

10  $R^7$  es H,  $C(O)R$ ,  $C(O)OR$  o  $C(O)NRR'$ , alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros,  $-(\text{alifático } C_{1-6})-$  (cicloalifático  $C_{3-10}$ ),  $-(\text{alifático } C_{1-6})-(\text{arilo } C_{6-10})$ , o  $-(\text{alifático } C_{1-6})-(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})$ ; estando dicho  $R^7$  opcionalmente sustituido con 0-5  $J^7$ ;

15 Q es H; alifático  $C_{1-6}$ ; un anillo monocíclico, aromático o no aromático, de 3-8 miembros, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; o un sistema de anillos bicíclico, aromático o no aromático, de 8-12 miembros, que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; cada Q está opcionalmente sustituido con 0-5  $J^Q$ ; y

20 cada M es independientemente H, alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-6}$ , halo(alifático  $C_{1-4}$ ), -O(haloalifático  $C_{1-4}$ ), heterociclilo de 3-6 miembros, halo,  $NO_2$ , CN, OH,  $OR'$ , SH,  $SR'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $N(R')_2$ , COH,  $COR'$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2R'$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR'$ ,  $CONR'_2$ ,  $OCOR'$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR'$ ,  $CON(R')_2$ ,  $NHCOR'$ ,  $NR'COR'$ ,  $NHCO_2R'$ ,  $NR'CO_2R'$ ,  $NHCO_2H$ ,  $NR'CO_2H$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHR'$ ,  $NHCON(R')_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR'$ ,  $SO_2N(R')_2$ ,  $NHSO_2R'$ , o  $NR' SO_2R'$ .

25 3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es independientemente un grupo seleccionado entre H, alifático  $C_{1-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ , o heteroarilo de 5-10 miembros, estando cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  sustituido independientemente con 0-5  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$ , y  $J^6$ , respectivamente, preferentemente cada  $R^3$  y  $R^4$  es independientemente H, alifático  $C_{1-6}$ , o cicloalifático  $C_{3-8}$ , estando cada  $R^3$  y  $R^4$  sustituido independientemente con 0-5  $J^3$  y  $J^4$ , respectivamente, y en particular uno de  $R^3$  y  $R^4$  es H y el otro es alifático  $C_{1-6}$  o cicloalifático  $C_{3-8}$  de los que el  $R^3$  y  $R^4$ , que no es H, está sustituido independientemente con 0-5  $J^3$  y  $J^4$ , respectivamente.

35 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada  $J^3$  y  $J^4$  es independientemente halo.

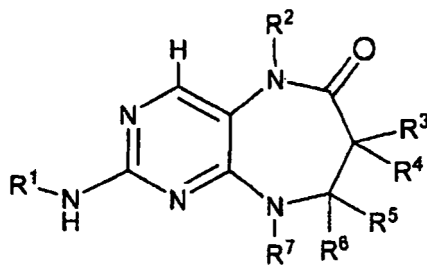
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que  $R^5$  y  $R^7$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, sustituido con 0-5  $J^5$  o  $J^7$ .

5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que  $R^7$  no es 3-amino-2,4-pirimidina.

10 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que  $R^7$  es un grupo seleccionado entre alquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo o heterociclilo 5-6 miembros, en el que el heterociclilo contiene 1 heteroátomo de oxígeno y estando  $R^7$  sustituido con 0-5  $J^7$ , preferentemente  $R^7$  es un cicloalquilo  $C_{4-5}$ , en el que  $R^7$  está sustituido con 0-5  $J^7$ , y en particular  $R^7$  es cicloalquilo  $C_{4-5}$  sustituido con 1 ó 2-F o cicloalquilo  $C_{4-5}$  sin sustituir.

15 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que  $R^7$  es ciclopentilo sustituido con 0-5  $J^7$ , preferentemente  $R^7$  es ciclopentilo sustituido con 1 ó 2 -F o  $R^7$  es un ciclopentilo sin sustituir.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, representado por la fórmula II;



II

20 en la que

$R^1$  es arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

$R^2$  es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático  $C_{1-10}$  y cicloalifático  $C_{3-10}$ ;

25 cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es independientemente H, alifático  $C_{1-10}$  o cicloalifático  $C_{3-10}$ ; estando cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  opcionalmente sustituido con 0-5  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  y  $J^6$  respectivamente; o

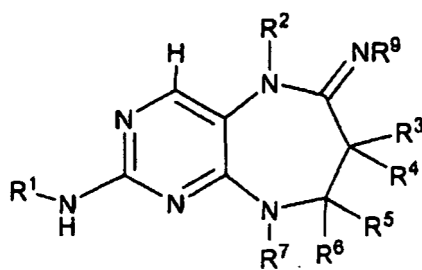
$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente

sustituido;  $R^3$  y  $R^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

$R^5$  y  $R^7$ , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

$R^2$  y  $R^9$ , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros, opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, representado por la fórmula III;



III

en la que

$R^1$  es arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

$R^2$  es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático  $C_{1-10}$  y cicloalifático  $C_{3-10}$ ;

cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es independientemente H, alifático  $C_{1-10}$  o cicloalifático  $C_{3-10}$ ; estando cada  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  opcionalmente sustituido con 0-5  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  y  $J^6$  respectivamente; o

$R^3$  y  $R^4$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

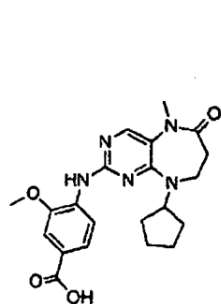
$R^3$  y  $R^5$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

$R^5$  y  $R^7$ , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido;

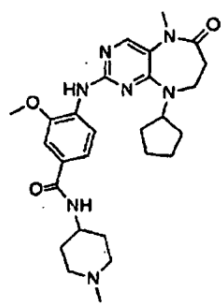
$R^2$  y  $R^9$ , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5-8 miembros, opcionalmente sustituido.

- 5 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que cada  $J^3$ ,  $J^4$ ,  $J^5$  y  $J^6$  es independientemente alifático  $C_{1-6}$ , cicloalifático  $C_{3-6}$  o  $-(alquil\ C_{1-4})_n-V^1$ ; en el que
- n es 0 ó 1;
- $V^1$  es halo(alifático  $C_{1-4}$ ),  $-O$ (haloalifático  $C_{1-4}$ ), halo,  $NO_2$ , CN, OH,  $OR''$ , SH,  $SR''$ ,  $NH_2$ ,  $NHR''$ ,  $N(R'')_2$ , COH,  $COR''$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2R''$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR''$ ,  $CONR''_2$ ,  $OCOR''$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR''$ ,  $CON(R'')_2$ ,  $NHCOR''$ ,  $NR''COR''$ ,  $NHCO_2R''$ ,  $NR''CO_2R''$ ,  $NHCO_2H$ ,  $NR-CO_2H$ ,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHR''$ ,  $NHCON(R'')_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR''$ ,  $SO_2N(R'')_2$ ,  $NHSO_2R''$ ,  $NR''SO_2R''$ ;
- $R''$  es alifático  $C_{1-4}$  sin sustituir;
- 10 15 o dos de los mismos  $J^3$ ,  $J^9$ ,  $J^5$  o  $J^6$ , unidos al mismo átomo, pueden formar juntos opcionalmente  $=O$ .
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

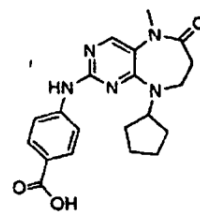
184



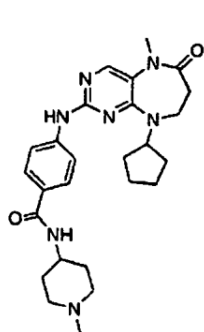
I-1



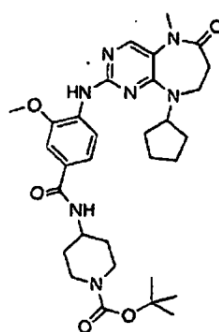
I-2



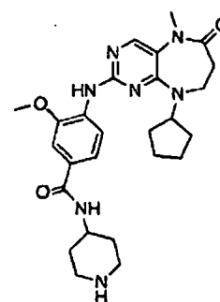
I-3



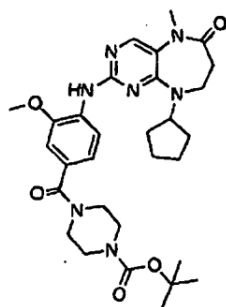
I-4



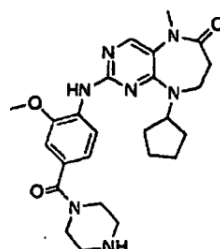
I-5



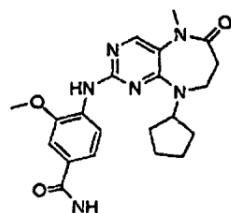
I-6



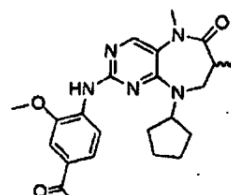
I-7



I-8

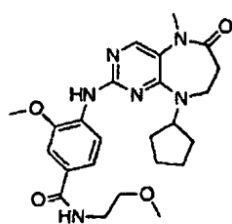


I-9

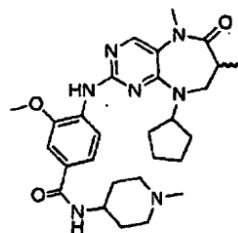


I-10

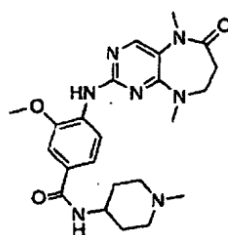
185



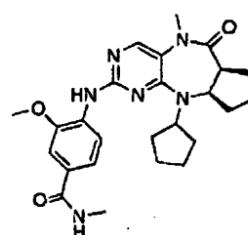
I-11



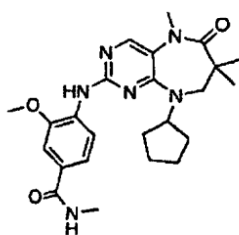
I-12



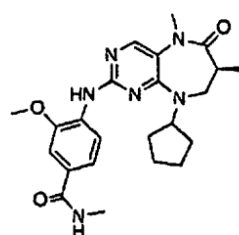
I-14



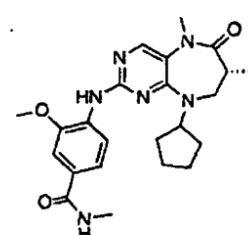
I-15



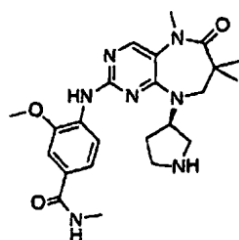
I-16



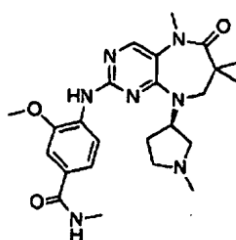
I-17



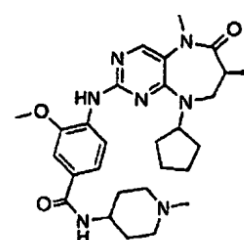
I-18



I-19

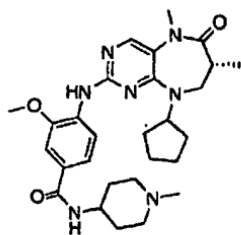


I-20

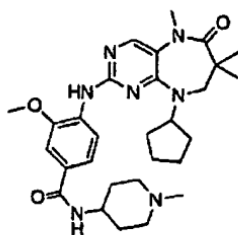


I-21

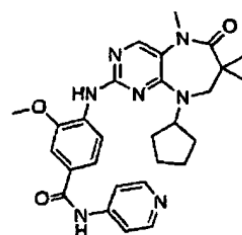
186



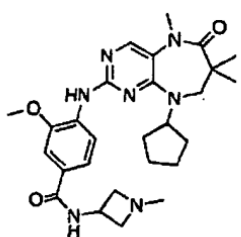
I-22



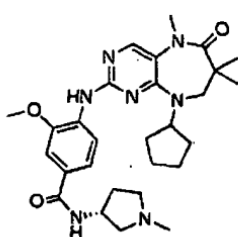
I-23



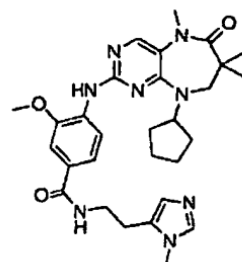
I-24



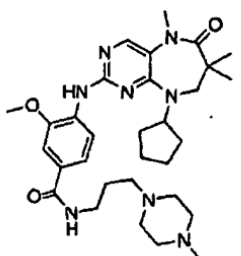
I-25



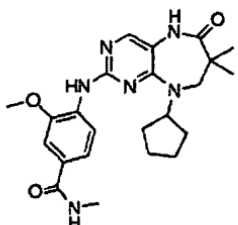
I-26



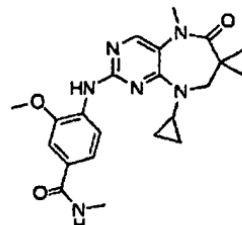
I-27



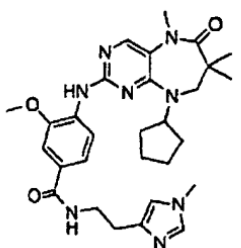
I-28



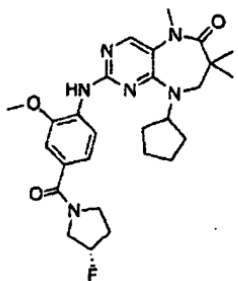
I-29



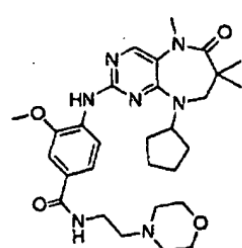
I-30



I-31

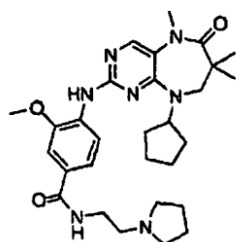


I-32

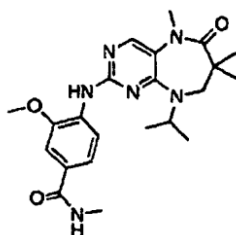


I-33

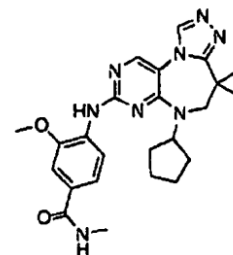
187



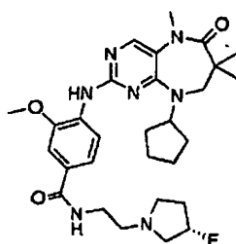
I-34



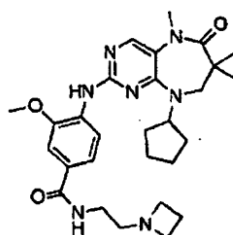
I-35



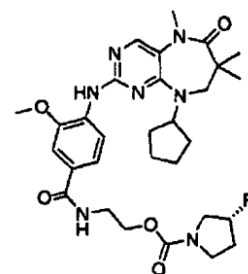
I-36



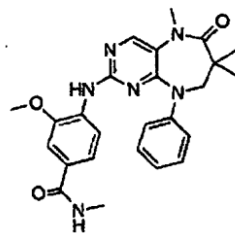
I-37



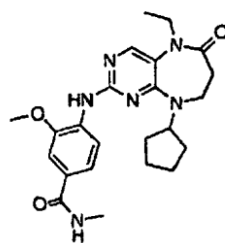
I-38



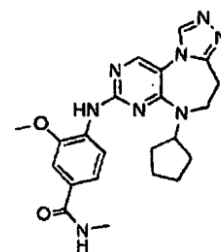
I-39



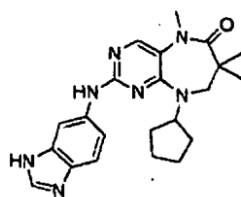
I-40



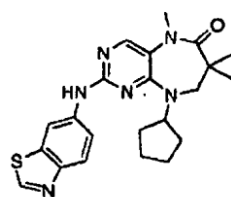
I-41



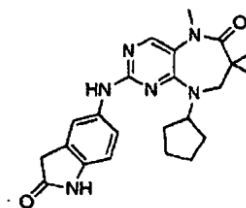
I-42



I-43

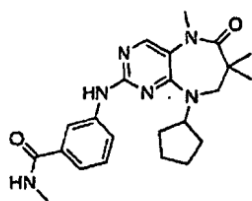


I-44

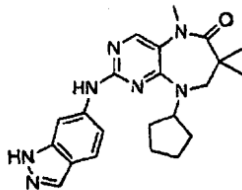


I-45

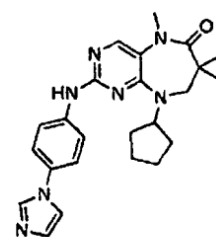
188



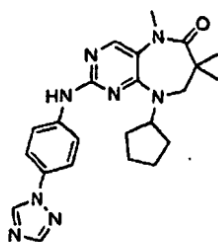
I-46



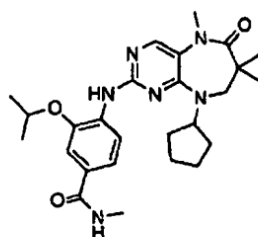
I-47



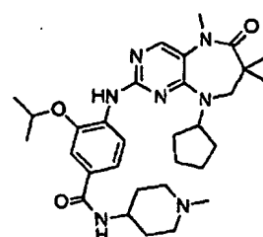
I-48



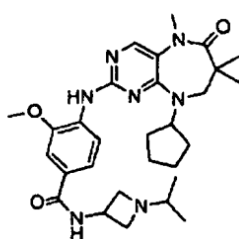
I-49



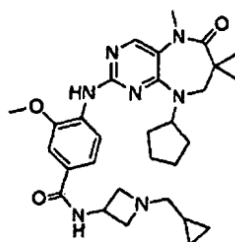
I-50



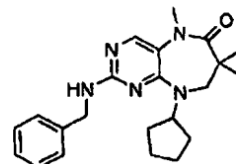
I-51



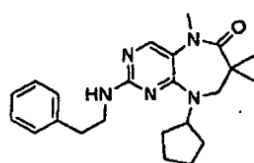
I-52



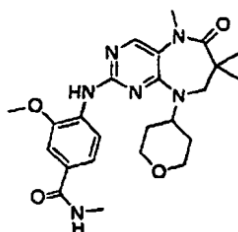
I-53



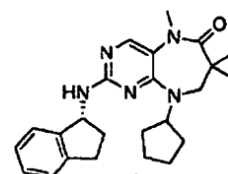
I-54



I-55

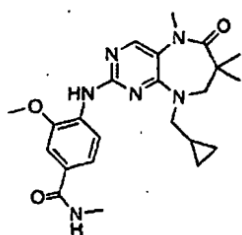


I-56

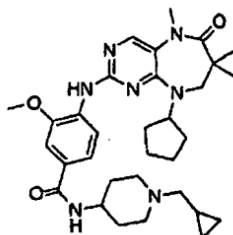


I-57

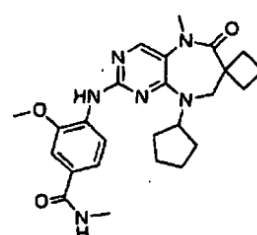
189



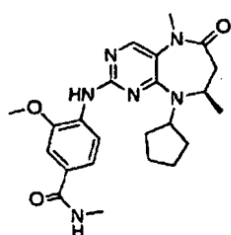
I-58



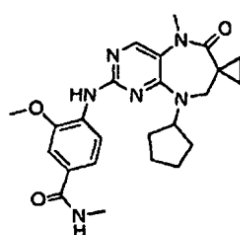
I-59



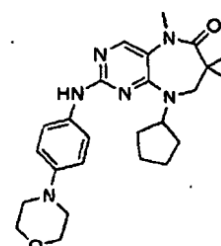
I-60



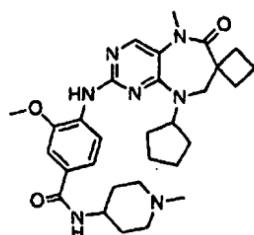
I-61



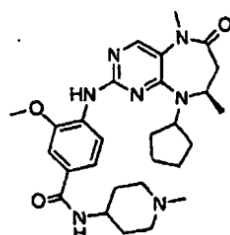
I-62



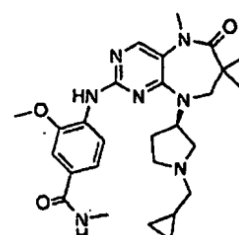
I-63



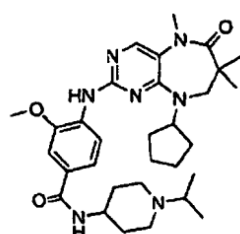
I-64



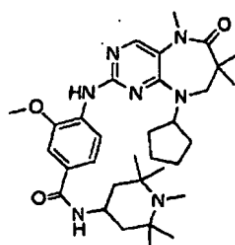
I-65



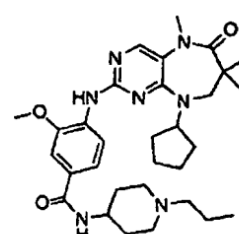
I-66



I-67

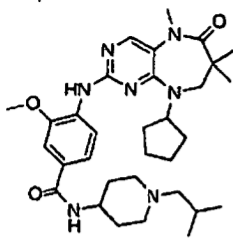


I-68

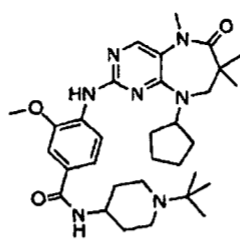


I-69

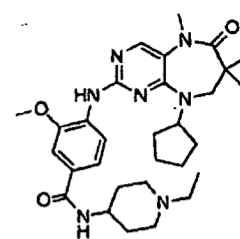
190



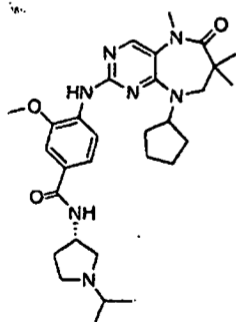
I-70



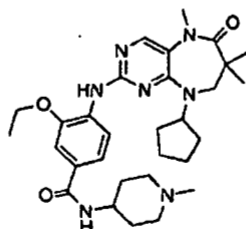
I-71



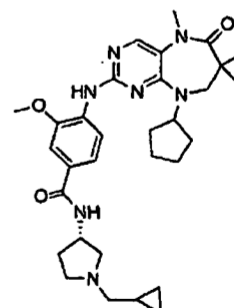
I-72



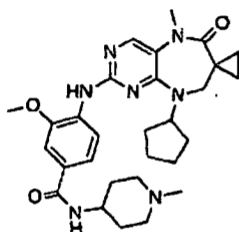
I-73



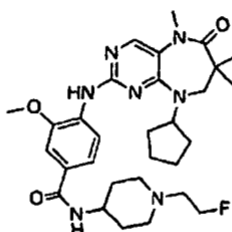
I-74



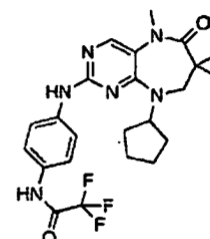
I-75



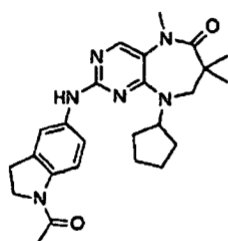
I-76



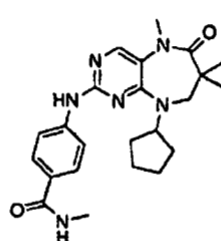
I-77



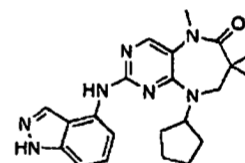
I-78



I-79

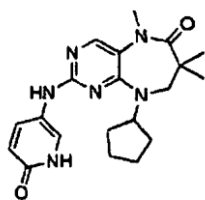


I-80

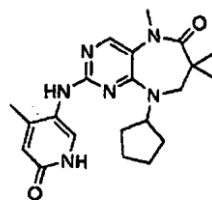


I-81

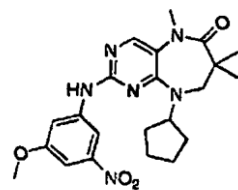
191



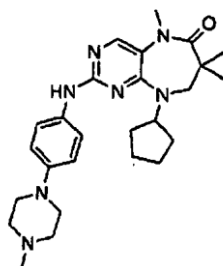
I-82



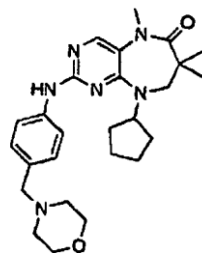
I-83



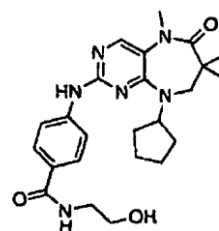
I-84



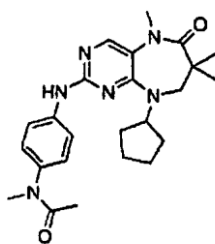
I-85



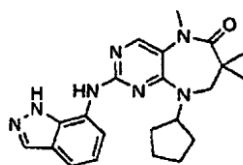
I-86



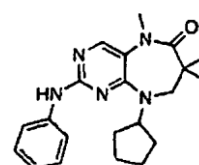
I-87



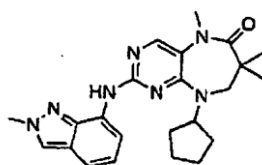
I-88



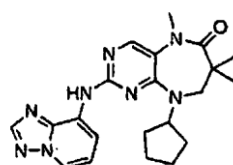
I-89



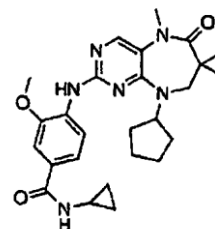
I-90



I-91

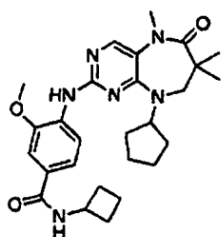


I-92

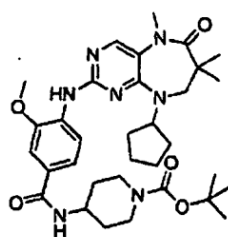


I-93

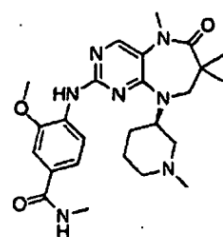
192



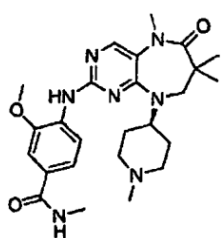
I-94



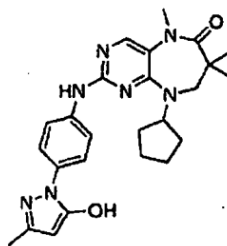
I-95



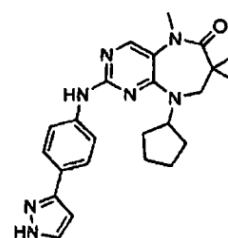
I-96



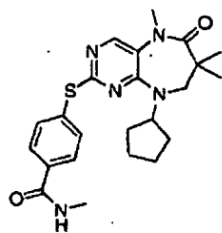
I-97



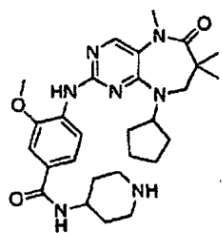
I-98



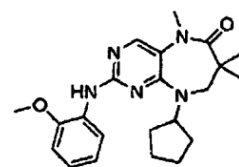
I-99



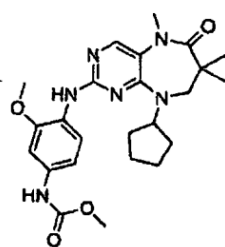
I-100



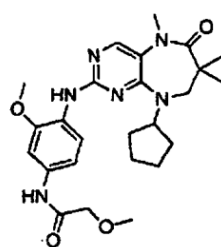
I-101



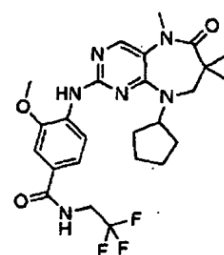
I-102



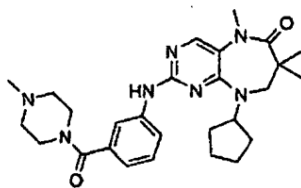
I-103



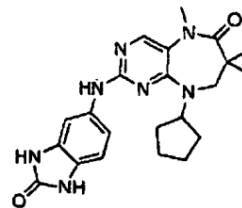
I-104



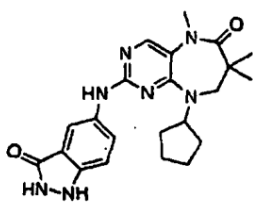
I-105



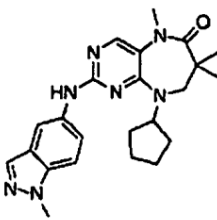
I-106



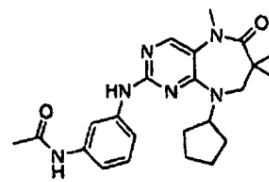
I-108



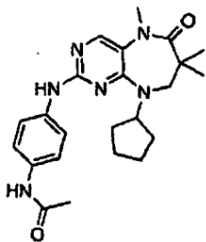
I-109



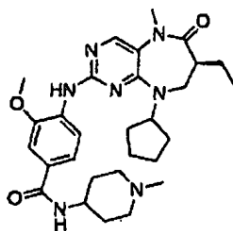
I-110



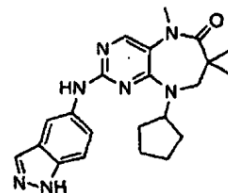
I-111



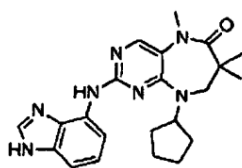
I-112



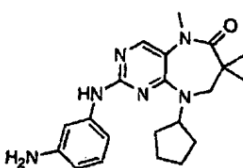
I-113



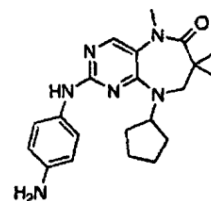
I-114



I-115

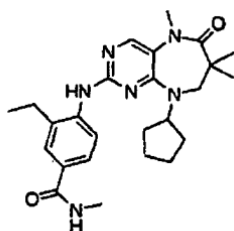


I-116

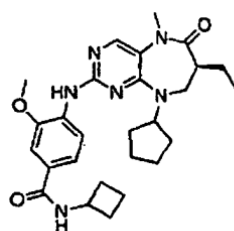


I-117

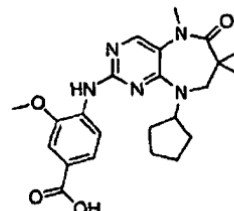
194



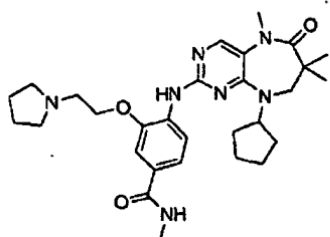
I-118



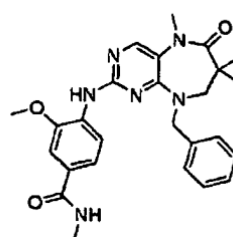
I-119



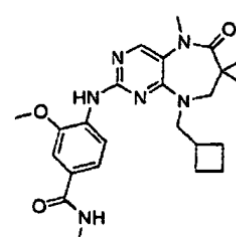
I-120



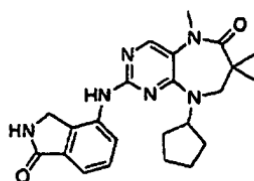
I-121



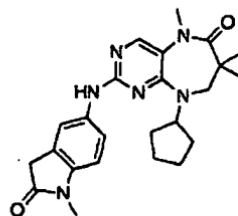
I-122



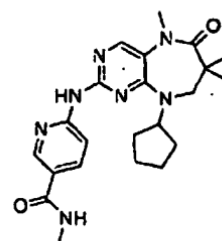
I-123



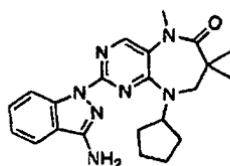
I-124



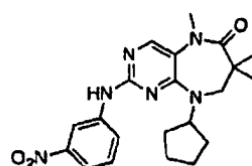
I-125



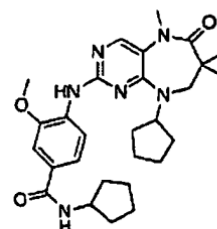
I-126



I-127

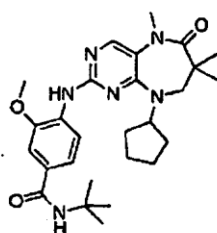


I-128

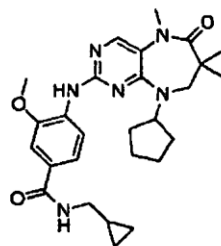


I-129

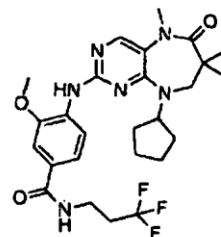
195



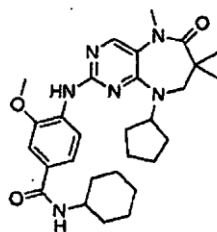
I-130



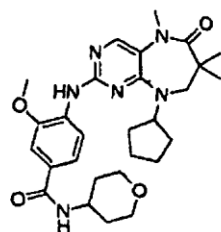
I-131



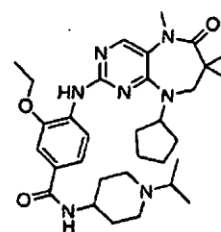
I-132



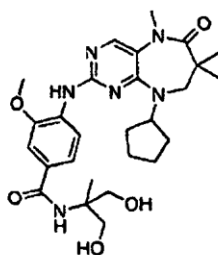
I-133



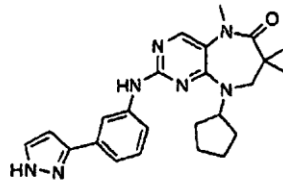
I-134



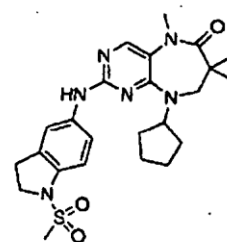
I-135



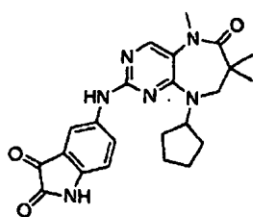
I-136



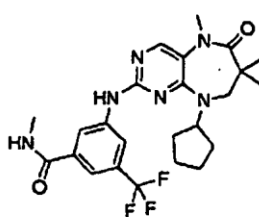
I-137



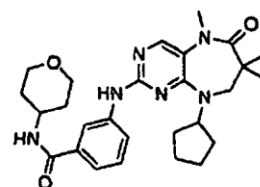
I-138



I-139

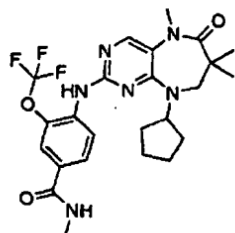


I-140

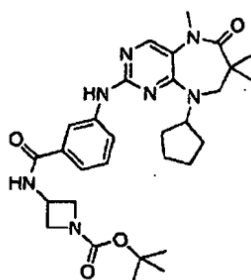


I-141

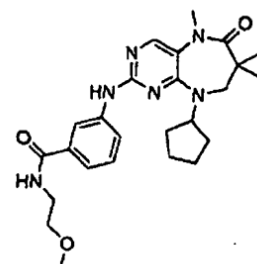
196



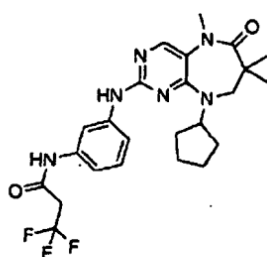
I-142



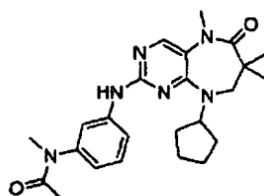
I-143



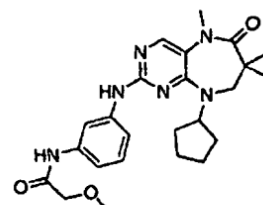
I-144



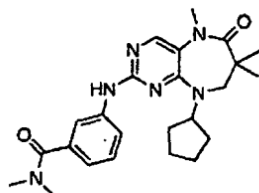
I-145



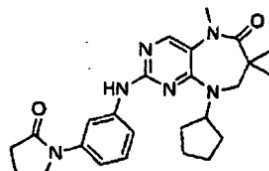
I-146



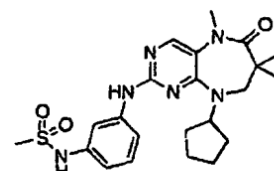
I-147



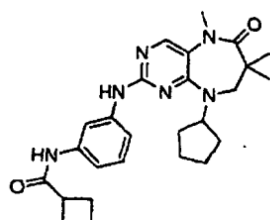
I-148



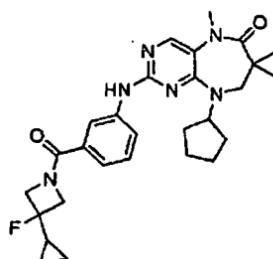
I-149



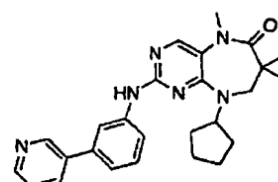
I-150



I-151

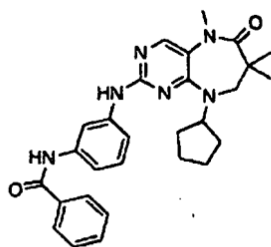


I-152

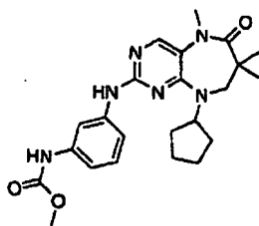


I-153

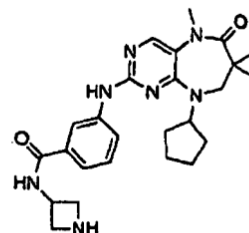
197



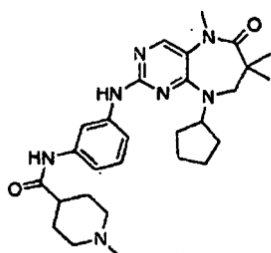
I-154



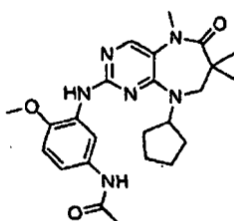
I-155



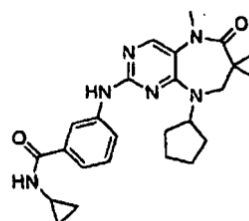
I-156



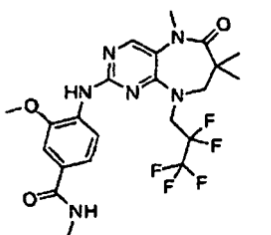
I-157



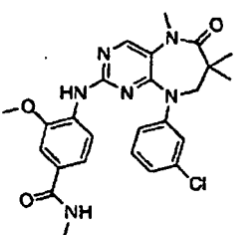
I-158



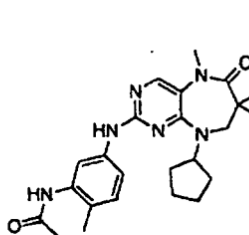
I-159



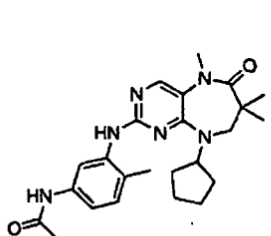
I-160



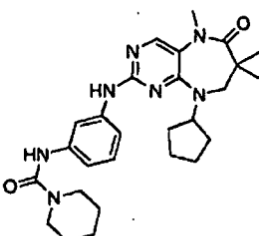
I-161



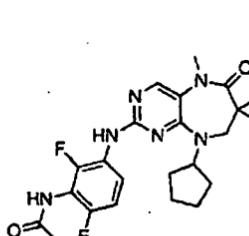
I-162



I-163

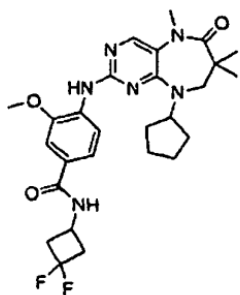


I-164

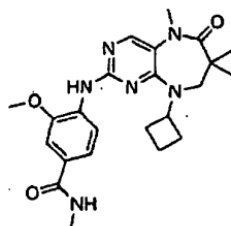


I-165

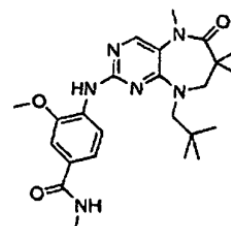
198



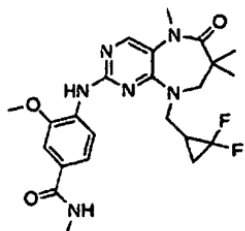
I-166



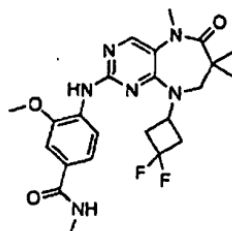
I-167



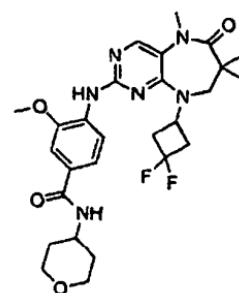
I-168



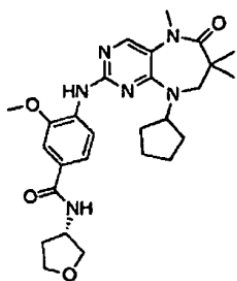
I-169



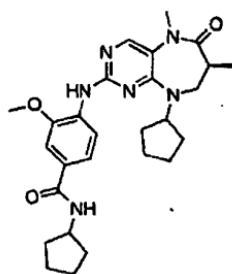
I-170



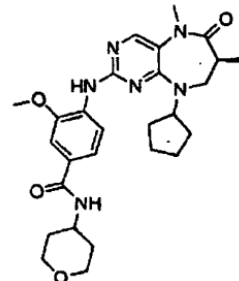
I-171



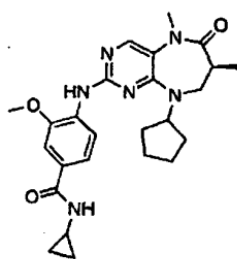
I-172



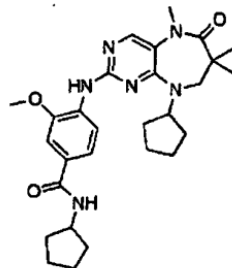
I-173



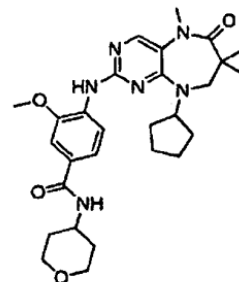
I-174



I-175

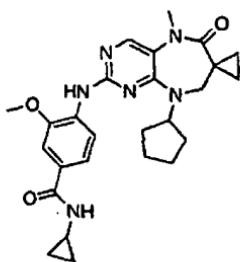


I-176

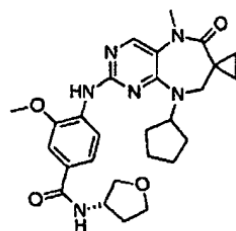


I-177

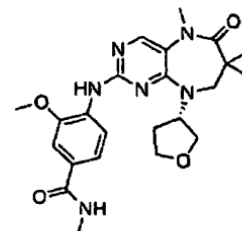
199



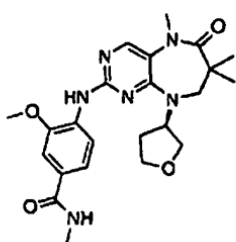
I-178



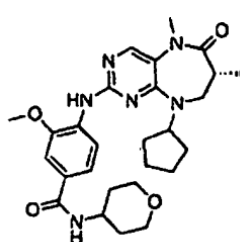
I-179



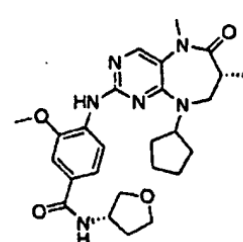
I-180



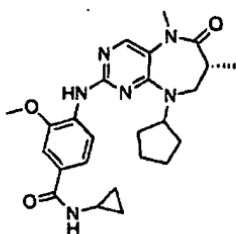
I-181



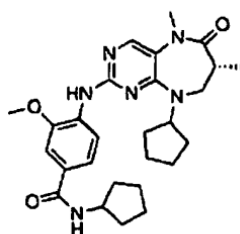
I-182



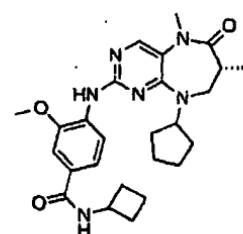
I-183



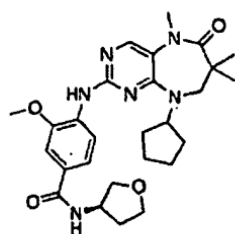
I-184



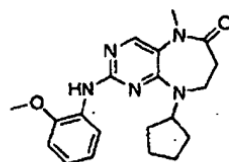
I-185



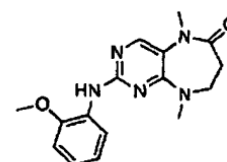
I-186



I-187

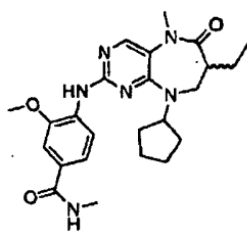


I-188

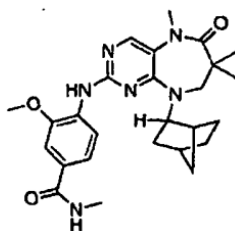


I-189

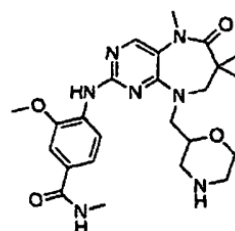
200



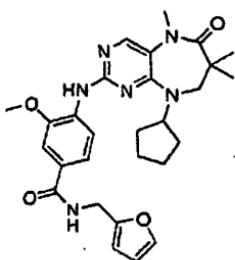
I-190



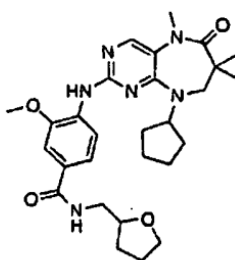
I-191



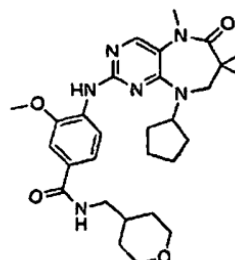
I-192



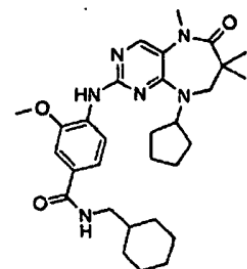
I-193



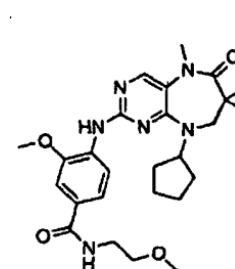
I-194



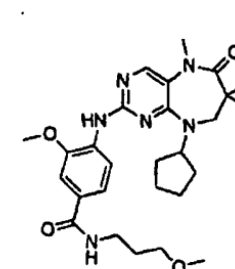
I-195



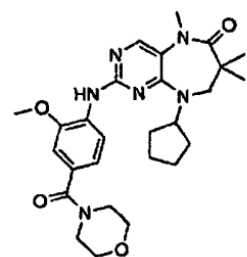
I-196



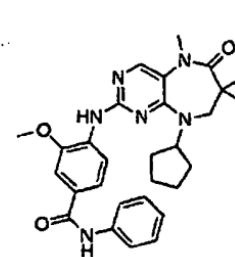
I-197



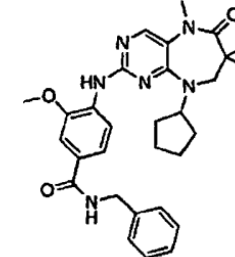
I-198



I-199

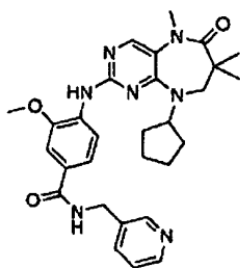


I-200

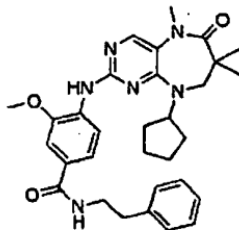


I-201

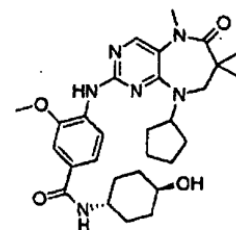
201



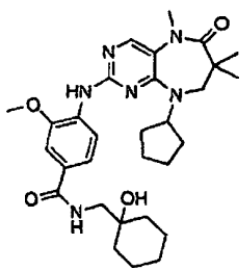
I-202



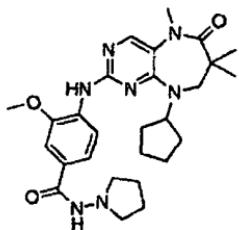
I-203



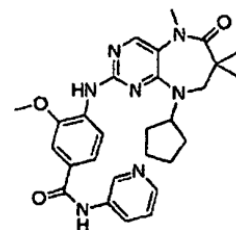
I-204



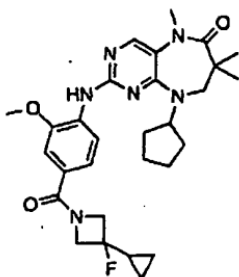
I-205



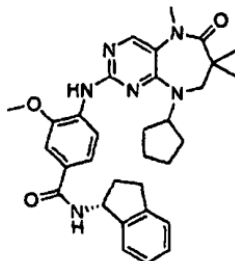
I-206



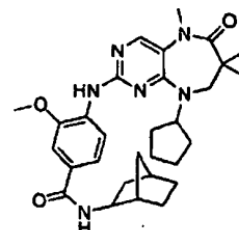
I-207



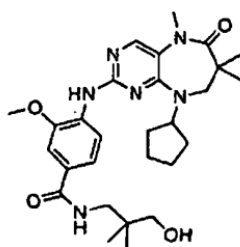
I-208



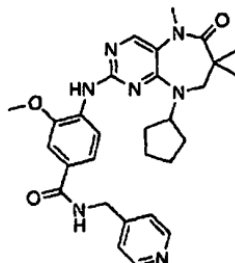
I-209



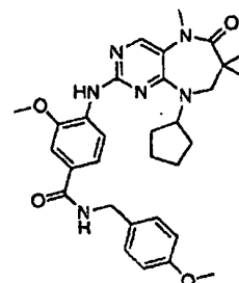
I-210



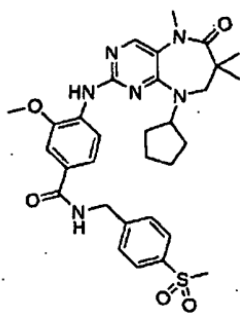
I-211



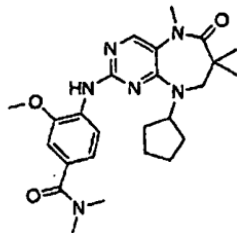
I-212



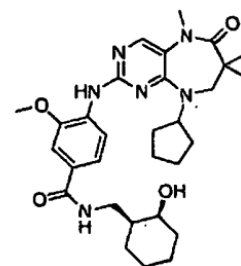
I-213



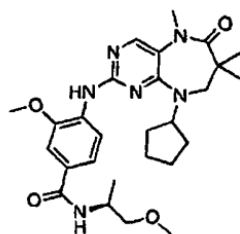
I-214



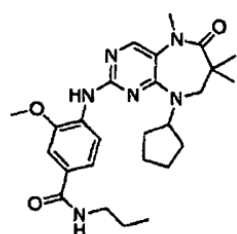
I-215



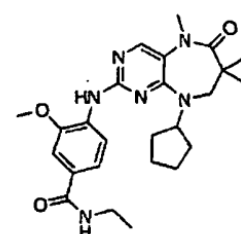
I-216



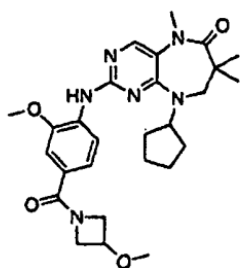
I-217



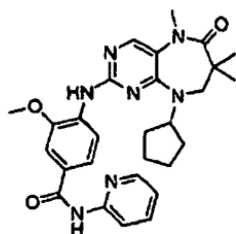
I-218



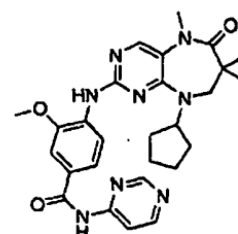
I-219



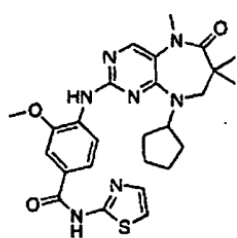
I-220



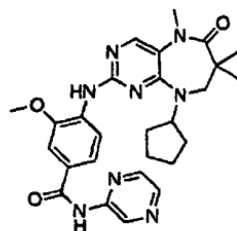
I-221



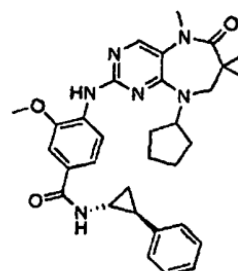
I-222



I-223

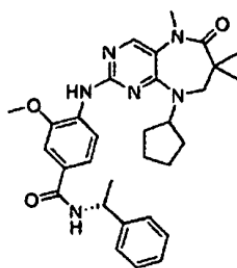


I-224

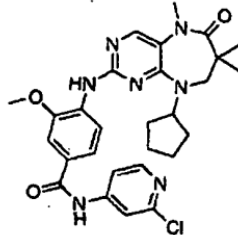


I-225

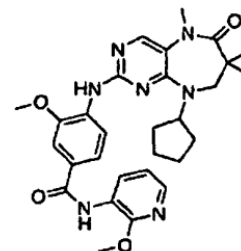
203



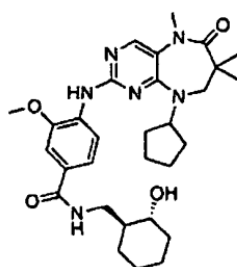
I-226



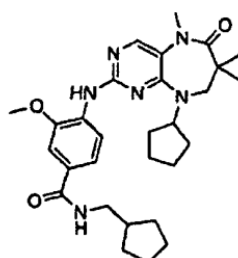
I-227



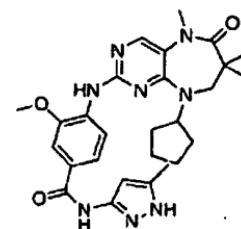
I-228



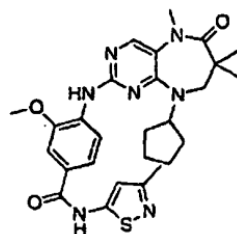
I-229



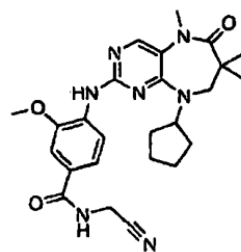
I-230



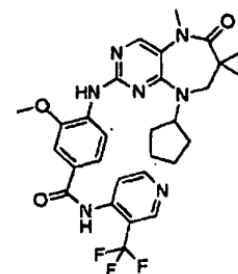
I-231



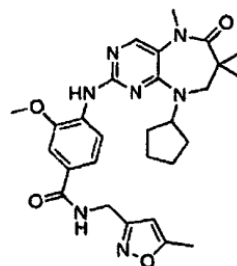
I-232



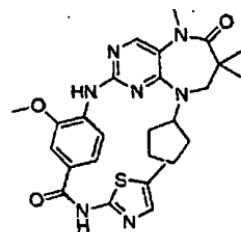
I-233



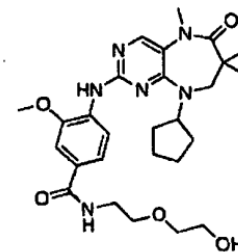
I-234



I-235

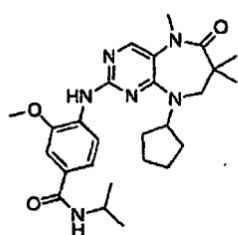


I-236

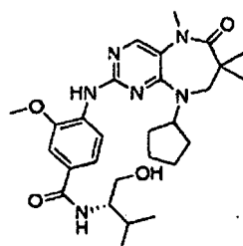


I-237

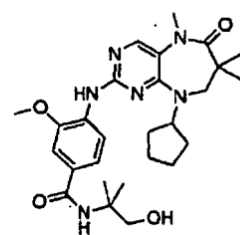
204



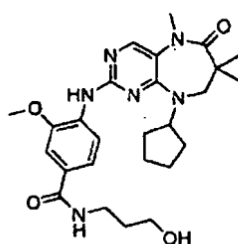
I-238



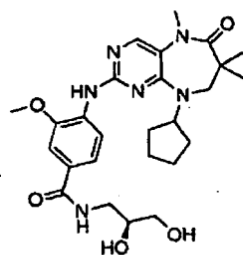
I-239



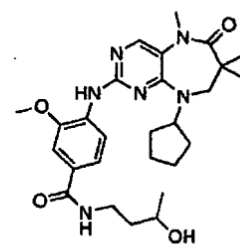
I-240



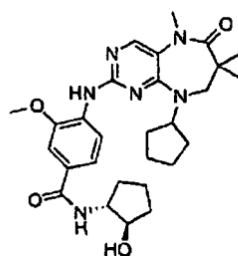
I-241



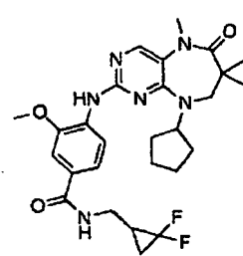
I-242



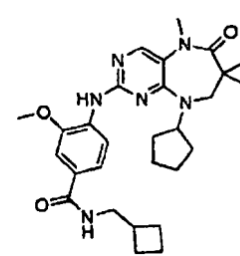
I-243



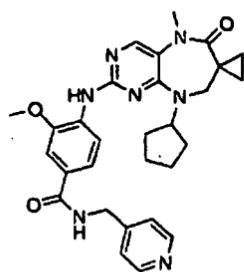
I-244



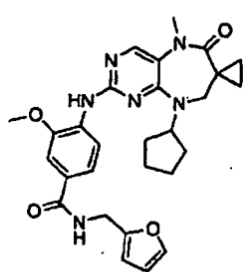
I-245



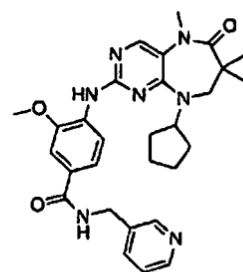
I-246



I-247

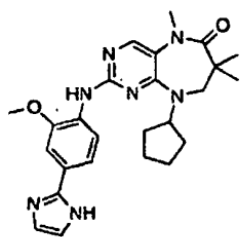


I-248

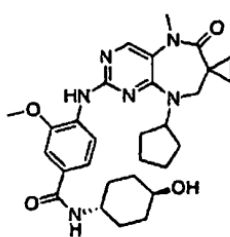


I-249

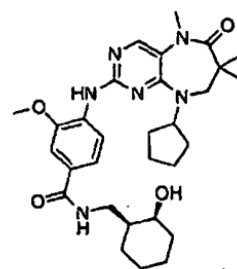
205



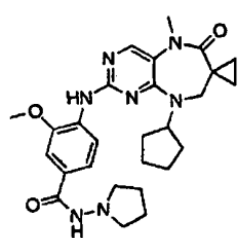
I-250



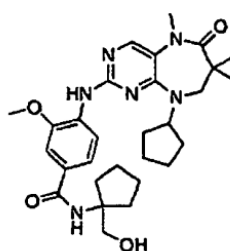
I-251



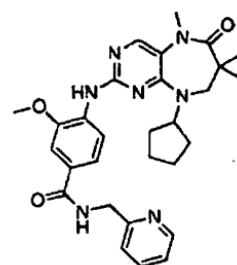
I-252



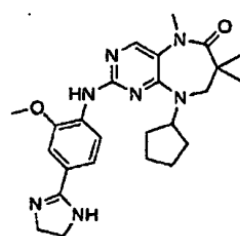
I-253



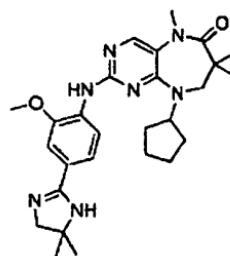
I-254



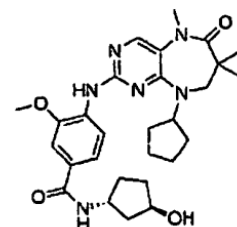
I-255



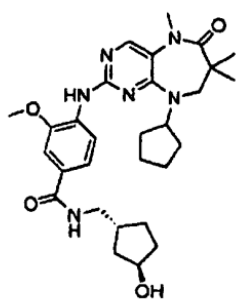
I-256



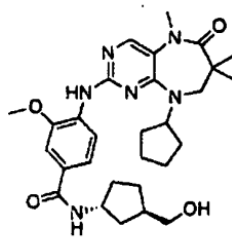
I-257



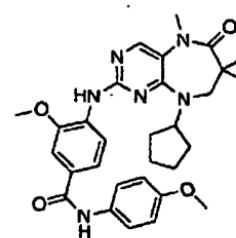
I-258



I-259

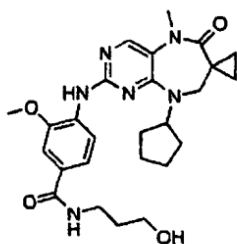


I-260

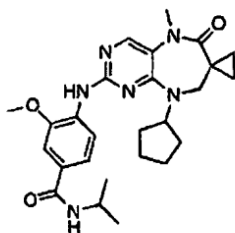


I-261

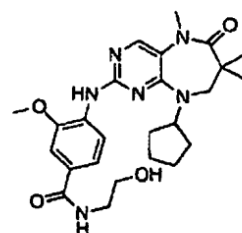
206



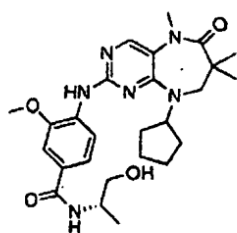
I-262



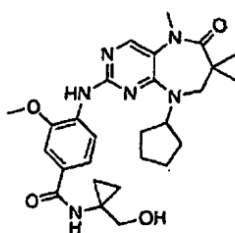
I-263



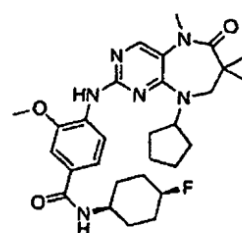
I-264



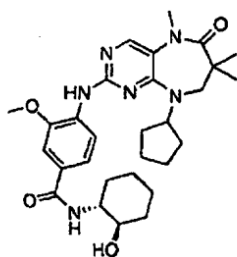
I-265



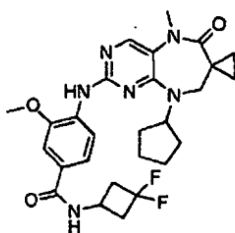
I-266



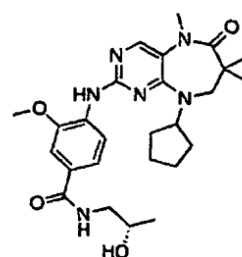
I-267



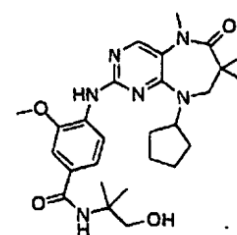
I-268



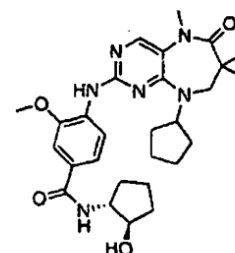
I-269



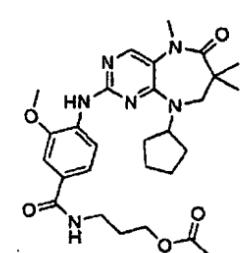
I-270



I-271

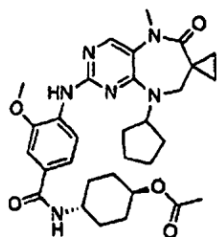


I-272

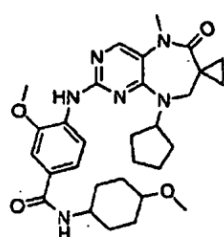


I-273

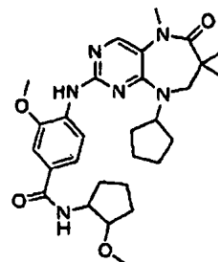
207



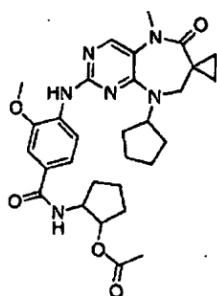
I-274



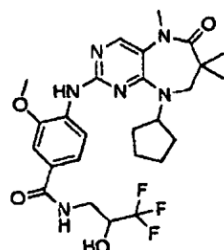
I-275



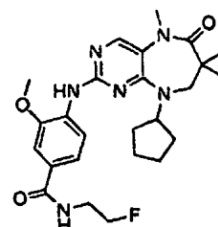
I-276



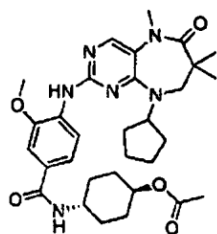
I-277



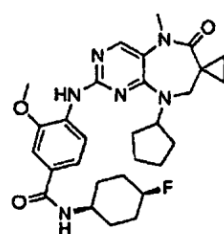
I-278



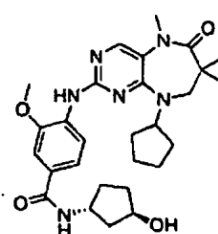
I-279



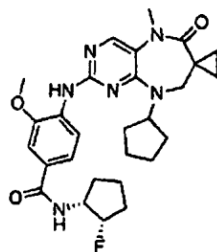
I-280



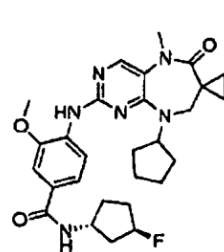
I-281



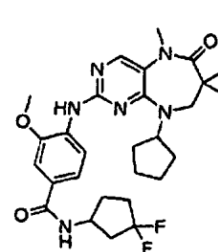
I-282



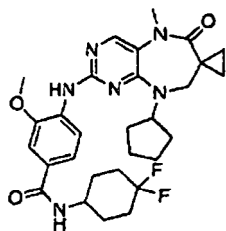
I-283



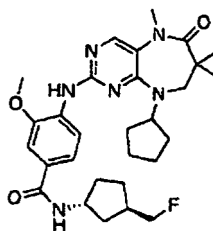
I-284



I-285



I-286



I-287

13. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

14. Un procedimiento *in vitro* para inhibir la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con:

- a) una composición de la reivindicación 13; o
- b) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

10

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que dicha proteína quinasa es PLK, preferentemente PLK1.

16. El uso de

15

- a) una composición de la reivindicación 13; o
- b) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un trastorno inflamatorio o un trastorno mediado inmunológicamente en un paciente.

20

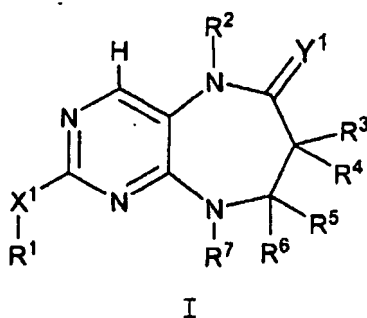
17. El uso de

25

- a) una composición de la reivindicación 13; o
- b) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la preparación de un medicamento para tratar melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma o un cáncer seleccionado entre cáncer de colon, mama, gástrico, de ovario, cervical, de pulmón, del sistema nervioso central (SNC), renal, de próstata, de vejiga o pancreático.

18. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:

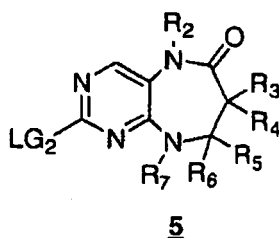
209



en la que

Y¹ es O y X¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12;

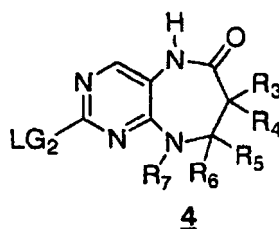
5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5;



en la que

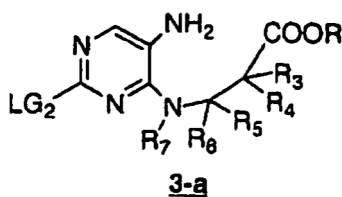
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12; y LG₂ es un grupo saliente adecuado; con X¹R¹ en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula I, preferentemente que comprende además la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4;

10



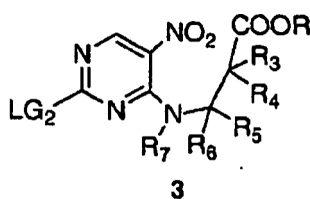
en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12; y LG₂ es un grupo saliente adecuado; con R²-LG₃, en el que LG₃ es un grupo saliente que puede desplazarse por una NH-amida; para formar el compuesto de fórmula 5, preferentemente que comprende además ciclar un compuesto de fórmula 3-a;

15



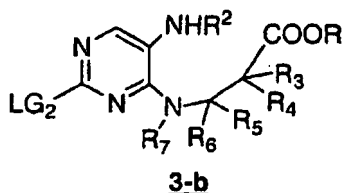
en la que LG<sub>2</sub> es un grupo saliente adecuado y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12; en condiciones de ciclocondensación para formar un compuesto de fórmula 4, y en particular que comprende además la etapa de

5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3;



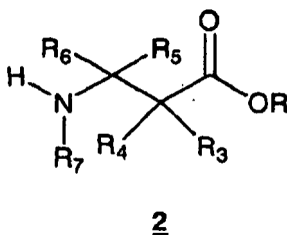
en la que LG<sub>2</sub> es un grupo saliente adecuado y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12; en condiciones de reducción adecuadas para formar un compuesto de fórmula 3-a o que comprende además

- 10 a) funcionalizar el grupo amino del compuesto de fórmula 3-a en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula 3-b;

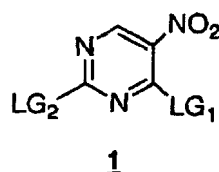


en la que LG<sub>2</sub> es un grupo saliente adecuado y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12;

- 15 b) ciclar el compuesto de fórmula 3-b en condiciones de ciclocondensación adecuadas para formar un compuesto de fórmula 4, o que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2;

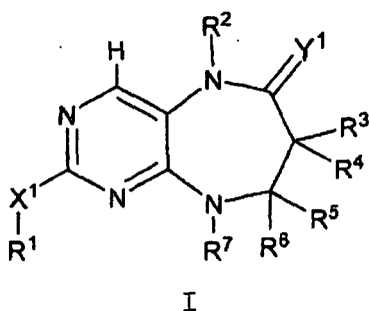


en la que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12;  
con un compuesto de fórmula 1;



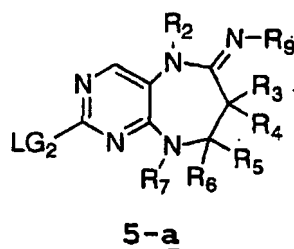
5 en la que cada uno de  $LG_1$  y  $LG_2$  es independientemente un grupo saliente adecuado;  
en condiciones de desplazamiento adecuadas para formar el compuesto de fórmula 3.

19. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:



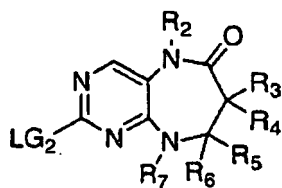
10 en la que  $Y^1$  es  $NR^9$  y  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en el presente documento;  
que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I en la que  $Y^1$  es O y  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se han definido en el presente documento;  
en condiciones adecuadas conocidas en la técnica para convertir amidas en amidinas, para  
15 formar un compuesto de fórmula I en la que  $Y^1$  es  $NR^9$ .

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 5-a:



20 en la que  $LG_2$  es un grupo saliente adecuado y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12;  
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5

212

5

en la que  $LG_2$  es un grupo saliente adecuado y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12;

en condiciones adecuadas conocidas en la técnica para convertir amidas en amidinas, para

- 5 formar un compuesto de fórmula 5-a, preferentemente que comprende además desplazar  $LG_2$  con  $X^1R^1$  para formar un compuesto de fórmula I en la que  $Y^1$  es  $NR^9$  y  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se definen en el presente documento.

21. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, en el que  $R^2$  y  $R^9$  se toman juntos para formar el Anillo A, y en el que las condiciones adecuadas conocidas en la técnica para convertir amidas en amidinas comprenden una secuencia de ciclación multietapa para formar el anillo A.
- 10