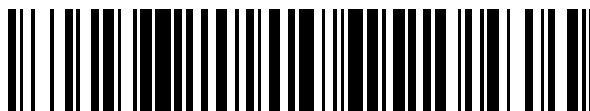


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 880**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2013 PCT/IB2013/050656**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO2013111106**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013 E 13712331 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2807172**

54 Título: **Derivados de pirimidooxazocina como inhibidores de mTOR**

30 Prioridad:

26.01.2012 FR 1250768

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2017

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BRAUN, ALAIN;
CRESPIAN, OLIVIER;
FORICHER, YANN;
MARCINIAK, GILBERT;
MUZET, NICOLAS;
NICOLAI, ERIC;
PASCAL, CÉCILE;
VIVET, BERTRAND y
VIVIANI, FABRICE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 617 880 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidooxazocina como inhibidores de mTOR

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos bicíclicos que son útiles en terapia.

5 mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos), también conocida como FRAP (FKBP12 y proteína asociada a la rapamicina), es una serina/treonina quinasa de 289 kD de la familia de las PIKK (fosfoinositida-3-quinasa), aunque mTOR no fosforila fosfolípidos.

10 La proteína contiene varios dominios, que incluyen un dominio de quinasa C-terminal, un dominio de unión de FKBP12-rapamicina, 20 repeticiones HEAT N-terminales implicadas en interacciones de proteína-proteína, un dominio FAT (FRAP-ATM-TRRAP) y un dominio FAT C-terminal, que también está presente en otras PIKK (Wullschleger et al. (2006) *Cell*, 124, 471-484).

15 La quinasa mTOR es un regulador central del crecimiento y proliferación celular, pero también tiene una función importante en el metabolismo celular y angiogénesis. mTOR es activada por el eje PI3K/Akt y a su vez fosforila efectores corriente abajo de la ruta de señalización de PI3K/Akt, en particular la proteína quinasa ribosómica S6 (S6K1) y la proteína de unión al factor de iniciación eucariota 4E (4E-BP1), que son dos reguladores principales de la maquinaria de traducción de proteínas celulares (la ruta de señalización de mTOR se describe en Zoncu et al. (2011) *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 21-35).

20 La ruta de señalización de mTOR muta y está desregulada en una variedad de cánceres humanos. Las mutaciones de la proteína quinasa Akt, de la lípido quinasa PI3K y/o la inactivación de los supresores tumorales PTEN y TSC2, pero también amplificaciones y/o mutaciones que afectan a receptores de factores de crecimiento, son algunos de los sucesos corriente arriba de mTOR que conducen a la inactivación constitutiva de la ruta de PI3K/Akt/mTOR y la proliferación celular no controlada (para una revisión de la función de la proteína mTOR en el cáncer, véase Guertin y Sabatini (2007) *Cancer Cell* 12, 9-22).

25 Se han identificado mutaciones genéticas y amplificaciones que afectan a la ruta de mTOR en la formación de glioblastomas, cánceres de próstata, esclerosis tuberosa, cánceres de pulmón (NSCLC), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer intestinal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de piel y carcinomas hepatocelulares (Yuan y Cantley (2008) *Oncogene* 27, 5497-5510; Whittaker et al. (2010) *Oncogene* 29, 4989-5005).

30 mTOR recluta diferentes parejas para formar dos complejos de multiproteínas que son esenciales para el crecimiento tumoral. Mediante fosforilación de las proteínas S6K y 4E-BP1, el complejo de mTORC1 hace la conexión entre la señalización y la síntesis de proteínas de oncogenes, glucólisis y biosíntesis de lípidos (Yecies y Manning (2011) *J. Mol. Med.* 89, 221-228). El complejo mTORC2 se ha identificado recientemente como la quinasa que fosforila Akt en el resto Ser-473, actuando como un activador esencial de la quinasa Akt. La función del complejo mTORC2 recientemente se ha conectado específicamente con la transformación celular (Sparks y Guertin (2010) *Oncogene* 29, 3733-3744).

35 La rapamicina y sus análogos, los rapálogos, por su asociación con la proteína FKBP12, son inhibidores alostéricos del complejo mTORC1. Varios de ellos están en desarrollo clínico para el tratamiento de algunos cánceres. Everolimus (Novartis) y Temsirolimus (Wyeth) se han aprobado recientemente para el tratamiento del cáncer de riñón (carcinoma de células renales o RCC). Sin embargo, la eficacia de los rapálogos en el tratamiento del cáncer se ha quedado por debajo de las expectativas, a pesar de ciertos resultados prometedores, y parece estar limitado a un subconjunto de cánceres. Estas limitaciones se han atribuido al hecho de que los rapálogos no interactúan con el complejo mTORC2, y que algunos aspectos de la actividad del complejo de mTORC1, y en particular la fosforilación de 4E-BP1, son resistentes a la rapamicina y sus análogos (Benjamin et al. (2011) *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 868-880).

45 Por otra parte, los inhibidores del sitio de quinasa de mTOR no tienen este inconveniente (Feldman et al. (2009) *PLoS Biology* 7, 371-383) y se consideran una nueva generación de moduladores de la ruta de mTOR con, como ventajas, un potencial aumento de la eficacia antitumoral y un campo más amplio de aplicaciones terapéuticas. Varios de ellos ahora han entrado en fases clínicas (García-Echeverría (2011) *Biochem. Soc. Trans.* 39, 451-455; Richard et al. (2010) *Curr. Drug Opinion Disc. Dev.* 13, 428-440).

50 Se han propuesto otras potenciales indicaciones terapéuticas para los inhibidores de mTOR (Tsang et al. (2007) *Drug Discovery Today* 12, 112-124). Los inhibidores de mTOR pueden tener una función neuroprotectora en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington (Bové et al. (2011) *Nature Reviews Neuroscience* 12, 437-452). Además, la hiperactividad de mTOR se ha correlacionado con patologías asociadas con la edad (Harrison et al. (2009) *Nature* 460, 392). Otras aplicaciones incluyen fibrosis de riñón, pulmón e hígado (Mehrad et al. (2009) *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 41, 1708-1718; Lieberthal y Levine (2009); Shouval (2011)), trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (Bhonde et al. (2008) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 295, G1237-G1245; Young y Nickerson-Nutter (2005) *Curr. Opinion Pharmacol.* 5, 418-423), diabetes, obesidad (Dann et al. (2007) *Trends Mol. Medicine* 13, 252-259), enfermedad de

Pompe (Ashe et al. (2010) *Molecular Genetics and Metabolism* 100, 309-315), enfermedades cardiovasculares (Hagenmueller et al. (2010). *FEBS Lett.* 584, 74-80), enfermedades oculares (Blumenkranz (2007) *Retina Today* 24-26), epilepsia (Huang et al. (2010) *Neurobiology of Disease* 40, 193-199), y enfermedades parasitarias (Wang et al. (2010) 240th ACS National Meeting Boston, MEDI-152).

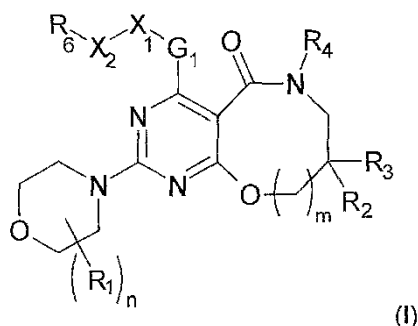
- 5 La inhibición de mTOR también activa la autofagocitosis y un determinado número de enfermedades serían sensibles a esta inhibición, en particular proteinopatías, infecciones bacterianas y víricas y cáncer (revisión en Rubinsztein et al. (2007) *Nature* 6, 304-312).

Por lo tanto, es importante el desarrollo de compuestos que se dirijan al sitio de quinasa de mTOR e inhiban la actividad de los dos compuestos mTORC1 y mTORC2.

- 10 El documento WO2010/138487 describe derivados de benzoxazepina como inhibidores de las rutas de señalización de la diana de la rapamicina de mamíferos (mTOR).

Compuestos

De acuerdo con un primer aspecto, un sujeto de la presente invención son los compuestos que corresponden a la fórmula (I):



- 15 en la que:
- cada uno de los radicales R_1 representa independientemente un grupo alquilo (C_1-C_6), entendiéndose que dos grupos R_1 que llevan dos átomos de carbono diferentes del anillo de morfolinilo pueden estar unidos entre sí para formar, con el anillo de morfolinilo, una estructura heterocíclica bicíclica,
 - 20 - R_2 y R_3 representan independientemente:
 - H, o
 - un grupo alquilo (C_1-C_6),
 - R_4 representa:
 - H,
 - 25 - un grupo alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,
 - un grupo alcoxi (C_1-C_6),
 - un grupo $-L_1-R_{10}$, en el que:
 - L_1 representa un grupo alquileo (C_1-C_6),
 - un heterociclo de 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con un grupo $-R_{22}$, $-COOR_{23}$, $-CO-R_{24}$, $-OR_{25}$ o
 - 30 $-CONR_{26}R_{27}$,
 - G_1 representa un fenilo divalente o radical heteroarilo de 5 a 6 átomos, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R_5 independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo $-OR_{30}$ y un grupo $-alquilo$ (C_1-C_6)-opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
 - X_1 representa un grupo $-O-$ o $-NR_{40}-$,
 - 35 - X_2 representa un enlace sencillo o un grupo $-CONR_{50}-$, $-CONR_{51}-O-$, $-COO-$, $-CO-$ o $-SO_2-$,
 - R_6 representa:
 - H,

- un grupo $-L_2-R_7$, en el que:

- $-L_2$ representa un grupo alquileo (C_1-C_6) o cicloalquileo (C_3-C_6),

- R_7 representa un grupo seleccionado de:

- H,

5 - OR_{60} ,

- un átomo de halógeno,

- un grupo halogenoalquilo (C_1-C_6),

- un heterociclo de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un grupo alquilo (C_1-C_6), un grupo alcoxi (C_1-C_6) y un grupo $=O$, o

10 - un grupo $-G_2-X_3-G_3$, en el que:

- X_3 representa un enlace sencillo o un grupo $-O-$, $-CO-$ o $-CH_2-$,

- G_2 representa un enlace sencillo o un radical cíclico divalente de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{80} ,

- G_3 representa un anillo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{81} ,

15 - o $-G_2-X_3-G_3$ juntos forman un biciclo condensado de 7 a 10 átomos,

- cada radical R_{80} y cada radical R_{81} se selecciona independientemente de:

- un átomo de halógeno,

- un grupo $-COOR_{70}$, $-CO-R_{71}$, $-OR_{72}$, $-NR_{73}R_{74}$, $-CONR_{75}R_{76}$, $-CN$ o $-S(O)_p-R_{77}$,

20 - un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{100} y/u opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno,

- un grupo alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{101} y/u opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno,

- n representa 0, 1 o 2,

- m representa 0 o 1,

25 - p representa 0, 1 o 2,

- R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{30} , R_{40} , R_{50} , R_{51} , R_{60} , R_{70} , R_{71} , R_{72} , R_{73} , R_{74} , R_{75} , R_{76} y R_{77} representan independientemente H o un grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con un grupo R_{90} y/u opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno,

- R_{90} representa un grupo $-OR_{91}$ o $-NR_{92}R_{93}$,

30 - R_{91} , R_{92} y R_{93} representan independientemente H o un grupo alquilo (C_1-C_6),

- R_{100} y R_{101} se seleccionan independientemente de un átomo de halógeno y un hidroxilo en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, y también mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la invención.

35 Los enantiómeros puros de los compuestos de la invención se pueden obtener de precursores enantioméricamente puros o alternativamente por cromatografía en fases quirales o alternativamente, cuando los compuestos comprenden funciones ácido o amina, por cristalización selectiva de las sales diastereoisómeras obtenidas haciendo reaccionar los compuestos (I) con, respectivamente, aminas o ácidos quirales.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de tautómeros. Estas formas tautómeras forman parte de la invención.

En virtud de su estructura, los compuestos de fórmula general (I) también pueden existir en forma de enantiómeros de rotámeros o tipo atropoisómeros

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o sales de adición de ácido. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se pueden preparar ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que se usan, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (I), también forman parte de la invención.

5

En el contexto de la presente invención, se aplican las siguientes definiciones:

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, en especial un átomo de flúor;

10

- un grupo alquilo: un grupo alifático basado en hidrocarburo, saturado, lineal o ramificado, que comprende, salvo que se mencione otra cosa, de 1 a 6, en especial de 1 a 4, y en particular de 1 a 2 átomos de carbono, o un grupo alifático basado en hidrocarburo cíclico, también indicado como cicloalquilo y definido en lo sucesivo. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, etc.;

15

- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que comprende, salvo que se mencione otra cosa, de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

- un grupo alquileo: un grupo alifático divalente, basado en hidrocarburo, saturado, lineal o ramificado, que comprende, salvo que se mencione de otra forma, de 1 a 6 átomos de carbono;

- un grupo ciclalquileo: un grupo alifático, divalente, basado en hidrocarburo, cíclico o carbocíclico, que comprende, salvo que se mencione otra cosa, de 3 a 6 átomos de carbono;

20

- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido previamente. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen los grupos -O-alquilo(C₁-C₆) o -alcoxi (C₁-C₆), y en particular como grupo (i) -O-alquilo-C₁, el grupo -O-metilo, como grupo (ii) -O-alquiloC₂, el grupo -O-etilo, como grupo (iii) -O-alquiloC₃, el grupo -O-propilo, -O-isopropilo, como grupo (iv) -O-alquiloC₄, el grupo -O-butilo, -O-isobutilo, -O-terc-butilo, como (v) -O-alquiloC₅, el grupo -O-pentilo, -O-isopentilo; como grupo (vi) -O-alquiloC₆, el grupo -O-hexilo;

25

- un anillo: un carbociclo o heterociclo saturado, insaturado o aromático (arilo o heteroarilo);

- un carbociclo: un anillo compuesto de átomos de carbonos, que ser saturado (siendo en especial los carbociclos saturados un cicloalquilo, tal como un ciclopropilo, un ciclopentilo, ciclohexilo o un adamantilo (ejemplo de un triciclo con puente)), insaturado (por ejemplo un ciclohexeno) o aromático (es decir, un arilo). Cuando el carbociclo comprende varios sustituyentes, los puede llevar el mismo átomo o diferentes átomos,

30

- un arilo: un grupo basado en hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico, que comprende, salvo que se mencione otra cosa, entre 5 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo que se pueden mencionar incluyen fenilo y naftilo, en particular fenilo,

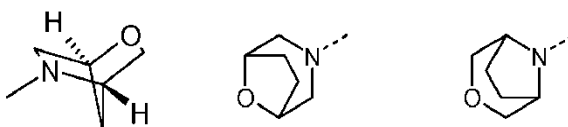
- un heterociclo: un grupo monocíclico o bicíclico que comprende, salvo que se mencione otra cosa, de 3 a 10 átomos de carbono, y que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y/o S. Dicho heterociclo puede ser saturado o parcialmente insaturado, y puede comprender uno o más dobles enlaces. Se denomina entonces un grupo heterocicloalquilo. También puede ser aromático, que comprende, salvo que se mencione otra cosa, de 5 a 10 átomos y representar entonces un grupo heteroarilo. Cuando el heterociclo está sustituido, el o los sustituyentes pueden estar en uno (o más) átomo (átomos) de carbono y/o en el(los) heteroátomo(s). Cuando el heterociclo comprende varios sustituyentes, los puede llevar el mismo átomo o diferentes átomos.

40

Los heterociclos no aromáticos y heterocicloalquilos que se pueden mencionar incluyen epoxietilo, oxirano, aziridinilo, tetrahydrofurilo, dioxolanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahydrotiofenilo, ditiolanilo, tiazolidinilo, tetrahydropiranilo, dioxanilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahydrotiopiranilo, ditiapanilo, tiomorfolinilo, dihydrofurilo, 2-imidazolinilo, 2,3-pirrolinilo, pirazolinilo, dihydrotiofenilo, dihydropiranilo, piranilo, tetrahydropiridilo, dihydropiridilo, tetrahydropiridinilo, dihydrotiopiranilo, isoxazolidinilo y los correspondientes grupos derivados de la fusión con un núcleo de fenilo, y más en particular anillos demorfolinilo, dioxalanilo, benzotiazolidinilo, pirrolidinilo y benzopirrolidinilo.

45

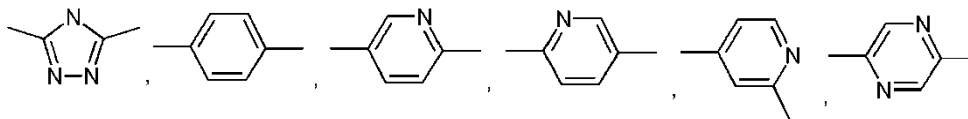
Los heterociclos con puente que se pueden mencionar incluyen anillos de tipo morfolinilo con puente, tales como:



Los heteroarilos que se pueden mencionar en especial incluyen los siguientes grupos representativos: bencimidazolilo, benzotiazolilo, furilo, furazanilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo;

5 - un biciclo condensado comprende dos anillos como se ha definido antes, teniendo lugar posiblemente la fusión de los dos anillos compartiendo una secuencia de átomos (rama y cabeza de puente) (por ejemplo, norbornano) o compartiendo un enlace entre dos átomos (por ejemplo, isoquinolina o quinolina);

10 - el anillo de un radical divalente cíclico es como se ha definido antes. El anillo de un radical divalente cíclico puede ser un carbociclo o un heterociclo, y puede ser saturado, insaturado o aromático, en especial aromático. En particular, el anillo de un radical divalente cíclico puede ser un arilo, tal como un fenilo, un heteroarilo, en el que el o los heteroátomos son en especial átomos de nitrógeno. Un ejemplo de un radical divalente cíclico de 5 átomos que se puede mencionar es un radical triazol divalente, y ejemplos de radicales divalente cíclicos de 6 átomos que se pueden mencionar son radicales divalentes de fenilo (fenileno), de piridina y de pirazina. Por ejemplo, un radical divalente cíclico de 5 o 6 átomos puede tener una de las siguientes fórmulas, entendiéndose que los átomos de los anillos pueden estar sustituidos (con uno o más grupos R_{80}):



En una realización, un objeto de la presente invención son los compuestos que corresponden a la fórmula (I), en la que:

20 - cada uno de los radicales R_1 representa independientemente un grupo alquilo (C_1-C_6), ventajosamente un grupo alquilo (C_1-C_3), entendiéndose que dos grupos R_1 que llevan dos átomos de carbono diferentes del anillo de morfolinilo pueden estar unidos entre sí para formar, con el anillo de morfolinilo, una estructura heterocíclica bicíclica,

- R_2 y R_3 representan independientemente H o un grupo alquilo (C_1-C_2),

25 - R_4 representa:

- H,

- un grupo alquilo (C_1-C_6), ventajosamente un grupo alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,

- un grupo $-L_1-R_{10}$, en el que:

30 - L_1 representa un grupo alquileo (C_1-C_2),

- R_{10} representa un grupo seleccionado de $-COOR_{11}$, $-OR_{13}$, $-CONR_{14}R_{15}$ o un heterociclo de 5 átomos opcionalmente sustituido con un grupo $-COOR_{17}$, $-CO-R_{18}$, o

- un heterociclo de 6 átomos opcionalmente sustituido con un grupo $-R_{22}$,

35 - G_1 representa un fenilo divalente o radical heteroarilo de 6 átomos, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R_5 independientemente seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo $-alquilo (C_1-C_6)$ - opcionalmente sustituido con un hidroxilo,

- X_1 representa un grupo $-O-$ o $-NR_{40}-$,

- X_2 representa un enlace sencillo o un grupo $-CONR_{50}-$, $-CONR_{51}-O-$, $-COO-$, $-CO-$ o $-SO_2-$,

- R_6 representa:

40 - H,

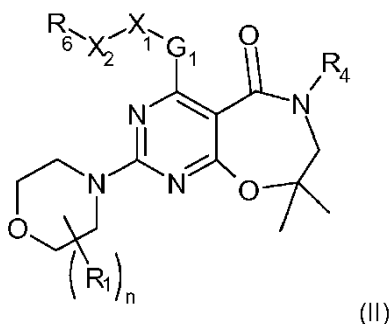
- un grupo $-L_2-R_7$, en el que:

- L_2 representa un grupo alquileo (C_1-C_4) o cicloalquileo (C_3-C_6),

- R_7 representa un grupo seleccionado de:

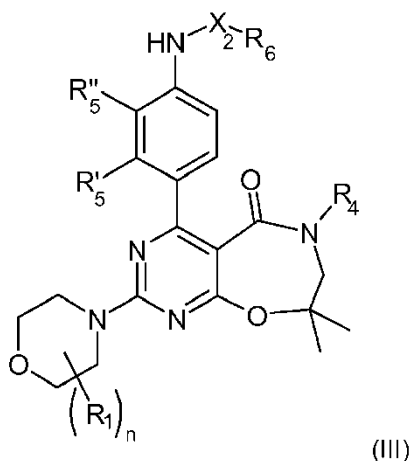
- H,

- OR₆₀,
 - un átomo de halógeno,
 - un heterociclo de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un grupo alquilo (C₁-C₆) y un grupo =O, o
- 5
- un grupo -G₂-X₃-G₃, en el que:
 - X₃ representa un enlace sencillo o un grupo -O-, -CO- o -CH₂-,
 - G₂ representa un enlace sencillo o un radical cíclico divalente de 5 a 6 átomos,
 - G₃ representa un anillo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₈₁,
 - o -G₂-X₃-G₃ juntos forman un biciclo condensado de 7 a 10 átomos,
- 10
- cada radical R₈₁ se selecciona independientemente de:
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo -COOR₇₀, -OR₇₂, -NR₇₃R₇₄, -CONR₇₅R₇₆, -CN o -S(O)_p-R₇₇,
 - un grupo alquilo (C₁-C₂) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀₀,
 - un grupo alcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀₁,
- 15
- n representa 0, 1 o 2,
 - m representa 0 o 1,
 - p representa 2,
- 20
- R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₃₀, R₄₀, R₅₀, R₅₁, R₆₀, R₇₀, R₇₁, R₇₂, R₇₃, R₇₄, R₇₅, R₇₆ y R₇₇ representan independientemente H o un grupo alquilo (C₁-C₂)- opcionalmente sustituido con un grupo R₉₀,
 - R₉₀ representa un grupo -OR₉₁ o -NR₉₂R₉₃,
 - R₉₁, R₉₂ y R₉₃ representan independientemente H o un grupo alquilo (C₁-C₂),
 - R₁₀₀ y R₁₀₁ representan un átomo de halógeno,
- 25
- En una realización, en la fórmula (I) anterior, m representa 0 y R₂ y R₃ representan un metilo, teniendo entonces los compuestos la siguiente fórmula (II):



en la que n, R₁, R₄, G₁, X₁, X₂ y R₆ son como se han definido antes, en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

- 30
- En una realización, en la fórmula (II) anterior, G₁ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, X₁ representa -NH- y los compuestos tienen la siguiente fórmula (III):



en la que:

- R₄ representa un grupo alquilo (C₁-C₆), en particular un grupo etilo o un grupo metilo,

5 - R'₅ y R''₅ representan -H o -F, entendiéndose que cuando uno de los radicales R'₅ y R''₅ representa -F, entonces el otro representa -H,

- X₂ representa -CONR₅₀- o -COO-, en especial -CONH- o -COO-, en particular -CONH-,

- R₆ representa:

- un grupo -L₂-R₇, en el que:

- -L₂- representa un grupo alquileo (C₁-C₆) o cicloalquileo (C₃-C₆),

10 - R₇ representa un grupo seleccionado de:

- H, o

- OR₆₀,

- un grupo -G₂-X₃-G₃, en el que:

- X₃ representa un enlace sencillo o un grupo -O-,

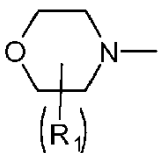
15 - G₂ representa un enlace sencillo o a un radical divalente cíclico de 6 átomos,

- G₃ representa un anillo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más (en especial 1 o 2) grupos R₈₁,

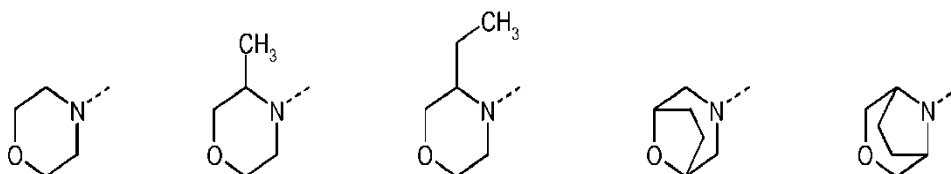
- n, R₁, R₅₀, R₆₀ y R₈₁ son como se han definido antes, en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

20 En las fórmulas mencionadas antes, las siguientes realizaciones se pueden usar y combinar independientemente entre sí:

- m representa 0,



- el grupo R_1 se selecciona en especial de los siguientes grupos:



- R₂ y R₃ representan un grupo metilo,

- R₄ representa:
 - H,
 - un grupo alquilo (C₁-C₆), (en especial alquilo (C₁-C₂)), opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,
 - un grupo -L₁-R₁₀, en el que:
 - 5 - L₁ representa un grupo alquileo (C₁-C₆),
 - R₁₀ representa un grupo seleccionado de -COOR₁₁, -OR₁₃, -CONR₁₄R₁₅ y un heterociclo de 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con un grupo -COOR₁₇ o -CO-R₁₈, o
 - un heterociclo de 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con un grupo -R₂₂,
 - R₄ en especial representa un grupo alquilo (C₁-C₆), tal como un grupo metilo o un grupo etilo,
- 10 - G₁ representa un radical fenilo o piridilo divalente opcionalmente sustituido con un grupo R₅ seleccionado de átomos de halógeno, en especial flúor,
- G₁ representa un radical piridilo divalente o un radical fenilo divalente opcionalmente sustituido con un grupo R₅ seleccionado de átomos de halógeno, en especial flúor,
- G₁ en especial representa un radical fenilo divalente opcionalmente sustituido con un grupo flúor,
- 15 - cuando X₁ representa O, X₂ representa un enlace sencillo y R₆ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) (es decir, un grupo -L₂-R₇ en el que -L₂- representa un alquileo (C₁-C₆) y R₇ representa -H),
- X₁ representa un grupo -NR₄₀-, en especial -NH-,
- X₂ representa un enlace sencillo o un grupo -CONH-, -COO-, -CO- o -SO₂-, en especial -CONH- o -COO-,
- X₂ representa -CONR₅₀- o -COO-, en especial -CONH- o -COO-,
- 20 - Cuando R₇ representa un heterociclo de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos =O, dicho heterociclo típicamente es un heterociclo que lleva un átomo de azufre oxidado, tal como tetrametilensulfona,
- cuando -G₂-X₃-G₃ juntos forman un biciclo condensado de 7 a 10 átomos, dicho anillo es un bencimidazolilo o un 7-azaindolilo,
- G₂ es un radical divalente cíclico de 6 átomos,
- 25 - G₂ es un radical divalente cíclico de 6 átomos y los grupos X₂ y X₃ están en posición para en este anillo,
- G₂ está opcionalmente sustituido con un grupo R₈₀,
- G₃ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, en especial 1 o 2, grupos R₈₀,
- G₂ es un anillo aromático,
- G₂ es un anillo aromático y G₃ es un anillo saturado,
- 30 - cada radical R₈₀ y cada radical R₈₁ se selecciona independientemente de:
 - un átomo de halógeno, en especial flúor,
 - un grupo -COOR₇₀, -OR₇₂, -NR₇₃R₇₄, -CONR₇₅R₇₆, -CN o -S(O)_p-R₇₇,
 - un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀₀,
 - un grupo alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀₁ y/u opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno,
- 35 en forma de la base o una sal de adición de ácido.

Entre los compuestos de fórmula (I) que son objeto de la invención, se pueden mencionar en especial los compuestos de la siguiente tabla 1:

1	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
---	---

ES 2 617 880 T3

2	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
3	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
4	1-{4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-etilurea
5	Éster etílico del ácido (S)-2-[4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil]pirrolidina-1-carboxílico
6	1-{4-[6-((S)-1-Acetilpirrolidin-2-ilmetil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-etilurea
7	Ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico
8	3-[4-[4-(3-Etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]-N,N-dimetilpropionamida
9	1-Etil-3-{4-[6-(3-hidroxiopropil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
10	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il]fenil}urea
11	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-metilurea
12	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
13	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
14	1-{4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-etilurea
15	1-{4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
16	1-{4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)urea
17	1-Etil-3-{5-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]piridin-2-il}urea
18	1-(3-Difluorometoxifenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
19	1-(2,4-Difluorofenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
20	Éster de (S)-2-hidroxiopropilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico
21	1-(4-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
22	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il]urea
23	1-{4-[4-Dimetilaminopiperidina-1-carbonil]fenil}-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
24	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)urea
25	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)urea
26	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}-3-isoxazol-3-ilurea
27	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-((R)-2-hidroxi-1-metiletil)urea
28	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metoxipirazin-2-il)urea
29	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
30	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
31	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)urea
32	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)urea
33	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-2-ilurea

34	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilpiridin-2-il)urea
35	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
36	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metilpiridin-2-il)urea
37	1-{4-[6-Etil-2-((S)-3-etilmorfolin-4-il)-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
38	1-Metil-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
39	1-Piridin-2-il-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
40	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]urea
41	1-Piridin-2-il-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
42	1-(5-Metilpiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
43	1-Metil-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
44	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metoxipiridin-2-il)urea
45	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-metilurea
46	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-metilurea
47	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-metilurea
48	1-(5-Metilpiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
49	1-(5-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
50	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-3-ilurea
51	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
52	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
53	Éster de (1S,2R)-2-hidroxiciclopentilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
54	1-(5-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
55	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
56	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
57	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-((S)-2-hidroxi-1-metiletil)urea
58	1-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
59	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
60	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
61	Éster de (S)-2-hidroxi-1-metiletilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico
62	Éster de (R)-2-hidroxi-1-metiletilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico
63	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-2-ilurea
64	1-(5-Dimetilaminopiridin-2-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
65	Éster de 2-hidroxietilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico

66	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
67	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
68	1-Piridin-4-il-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
69	1-Piridin-4-il-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
70	1-(4-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
71	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
72	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-2-il]urea
73	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
74	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
75	1-[4-((1S,5R)-6-Etil-8,8-dimetil-2-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)fenil]-3-(3-fluoropiridin-4-il)urea
76	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(3-fluoropiridin-4-il)urea
77	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]urea
78	1-(2-Dimetilaminopiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
79	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
80	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)piridin-4-il]urea
81	Éster de metilo del ácido 4-[5-(3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}ureido)piridin-2-il]piperazina-1-carboxílico
82	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea
83	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea
84	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-piridin-2-ilurea
85	1-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
86	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)urea
87	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
88	Éster de (S)-2-hidroxi-propilo del ácido 4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
89	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
90	1-(2,6-Dimetilpirimidin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
91	1-(2,6-Dimetilpirimidin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
92	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-pirimidin-4-ilurea
93	1-(2,6-Dimetilpirimidin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
94	1-[4-(8,8-Dimetil-2-morfolin-4-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)fenil]-3-etilurea
95	4-(6-Aminopiridin-3-il)-8,8-dimetil-2-morfolin-4-il-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
96	1-Etil-3-[4-(6-etil-8,8-dimetil-2-morfolin-4-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)fenil]urea
97	1-Etil-3-[4-(6-etil-2-morfolin-4-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)fenil]urea
98	1-Etil-3-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]urea

99	1-Etil-3-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]urea
100	6-Etil-4-(3-hidroximetil-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2-morfolin-4-il-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
101	6-Etil-4-(3-hidroximetil-4-metoxifenil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
102	4-(4-Aminofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-morfolin-4-il-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
103	Éster de metilo del ácido [4-(6-etil-8,8-dimetil-2-morfolin-4-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)fenil]carbámico
104	1-Metoxi-3-[4-(6-etil-8,8-dimetil-2-morfolin-4-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)fenil]urea
105	Éster de metilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
106	Éster de etilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
107	4-(6-Aminopiridin-3-il)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
108	N-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]propionamida
109	1-[4-[2-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-6-etil-8,8-dimetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il]fenil]-3-etilurea
110	1-Etil-3-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil]urea
111	{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}amida del ácido etanosulfónico
112	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-piridin-3-ilurea
113	1-Etil-3-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]urea
114	1-[4-[2-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-6-etil-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-etilurea
115	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)urea
116	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
117	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-(2-hidroxietyl)urea
118	4-[4-(1H-Benzimidazol-2-ilamino)fenil]-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
119	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-(3-hidroxietyl)urea
120	Éster de terc-butilo del ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico
121	6-Etil-8,8-dimetil-4-[4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)fenil]-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
122	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea
123	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-(2-fluoroetyl)urea
124	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
125	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-pirazin-2-ilurea
126	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)urea
127	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]-3-(3-metoxifenil)urea
128	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil]-3-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)urea
129	1-(1,1-Dioxotetrahidro-1λ6-tiofen-3-ilmetil)-3-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil]urea
130	1-[4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil]-3-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)urea

131	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metoxietil)urea
132	1-{4-[8,8-Dimetil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-etilurea
133	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
134	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)urea
135	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-isoxazol-3-ilurea
136	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metoxipirimidin-5-il)urea
137	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-oxetan-3-ilurea
138	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)urea
139	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipirazin-2-il)urea
140	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridazin-3-il)urea
141	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
142	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-2-il)urea
143	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)urea
144	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metoxipirimidin-4-il)urea
145	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)urea
146	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metoxipiridazin-3-il)urea
147	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(3-trifluorometilfenil)urea
148	1-{4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
149	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
150	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
151	1-Etil-3-{4-[6-etil-2-((S)-3-etilmorfolin-4-il)-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
152	6-Etil-4-[3-fluoro-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
153	1-{4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-isoxazol-3-ilurea
154	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)urea
155	1-(2,4-Difluoro-5-metoxifenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
156	1-{4-[8,8-Dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-isoxazol-3-ilurea
157	1-{4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-isoxazol-3-ilurea
158	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-2-ilurea
159	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-isoxazol-3-ilurea
160	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-pirazin-2-ilurea
161	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
162	1-(2,4-Difluorofenil)-3-{4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea

163	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(5-metoxipiridin-2-il)urea
164	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(5-metilpiridin-2-il)urea
165	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}-3-isoxazol-3-ilurea
166	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea
167	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(5-metilpirazin-2-il)urea
168	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilpiridin-2-il)urea
169	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilpiridin-2-il)urea
170	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)urea
171	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
172	1-Isoxazol-3-il-3-{4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
173	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metoxipiridin-2-il)urea
174	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
175	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
176	N-(2-Dimetilaminometil)-4-(3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}ureido)-N-metilbenzamida
177	1-{4-(4-Dimetilaminopiperidina-1-carbonil)fenil}-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
178	1-{2-Fluoro-4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
179	1-{2-Fluoro-4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-isoxazol-3-ilurea
180	1-Isoxazol-3-il-3-{4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
181	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
182	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)urea
183	6-Etil-4-{3-fluoro-4[5-(6-metoxipiridin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino]fenil}-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona
184	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
185	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
186	Éster de 2-hidroxietilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
187	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)urea
188	1-(2,4-Difluorofenil)-3-{4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
189	1-{4-[8,8-Dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
190	4-(3-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}ureido)-N-(2-hidroxil-2-metilpropil)benzamida
191	1-(2,4-Difluorofenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
192	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-2-ilurea
193	Éster de 3-metoxifenilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
194	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(1-metil-1 H-imidazol-4-il)urea

195	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
196	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
197	1-{4-[6-(2-Metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
198	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metoxipirazin-2-il)urea
199	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
200	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)urea
201	1-{4-[6-(2-Metoxietil)-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)urea
202	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-fluorofenil)urea
203	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)urea
204	1-(3-Difluorometoxifenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
205	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
206	1-[4-((1S,4S)-6-Etil-8,8-dimetil-2-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-2-fluorofenil]-3-metilurea
207	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
208	1-(2,4-Difluoro-5-metoxifenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
209	Éster de 2-hidroxietilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico
210	1-{2-Fluoro-4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-metilurea
211	1-Etil-3-{2-fluoro-4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
212	1-(3-Difluorometoxifenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
213	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-fluoro-5-metoxifenil)urea
214	Éster de 2-hidroxi-2-metilpropilo del {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
215	N-(2-Dimetilamino-etil)-4-(3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}ureido)-N-metilbenzamida
216	1-(3-Difluorometoxifenil)-3-{4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
217	1-Etil-3-{4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
218	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]urea
219	4-(3-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}ureido)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida
220	1-(3-Difluorometoxifenil)-3-{2-fluoro-4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
221	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-2-ilurea
222	Éster de 2-hidroxietilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico
223	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-3-ilurea
224	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)urea
225	1-{2-Fluoro-4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-metilurea
226	1-{2-Fluoro-4-[6-(2-metoxietil)-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)urea

227	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(4-morfolin-4-ilfenil)urea
228	1-{4-[6-Etil-2-((S)-3-etilmorfolin-4-il)-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
229	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
230	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-trifluorometilpiridin-3-il)urea
231	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
232	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-morfolin-4-ilpirazin-2-il)urea
233	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(5-morfolin-4-ilpirazin-2-il)urea
234	1-(5-Dimetilaminopirazin-2-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
235	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)fenil]urea
236	Éster de metilo del ácido 4-[4-(3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}ureido)fenil]piperazina-1-carboxílico
237	1-{4-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)fenil}-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
238	Éster de (S)-2-hidroxi-1-metiletilo del ácido {4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
239	Éster de (R)-2-hidroxipropilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico
240	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
241	1-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
242	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
243	Éster de 2-hidroxietilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}carbámico
244	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea
245	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridin-3-il]urea
246	Éster de 2-hidroxietilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}carbámico
247	1-(6-Cianopiridin-3-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
248	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-etilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
249	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-etilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
250	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)urea
251	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-2-il]urea
252	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[(1S,4S)-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)piridin-3-il]urea
253	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[(1S,4S)-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)piridin-3-il]urea
254	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
255	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
256	1-[6-(3,3-Dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
257	1-[6-(3,3-Dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
258	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea

259	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea
260	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-4-il]urea
261	1-(4,4-Difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea

en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

Tabla 1: Compuestos de acuerdo con la invención - nomenclatura IUPAC

5 Debe indicarse que los números asignados a los compuestos corresponden a los de los ejemplos y son los mismos a lo largo de toda la solicitud de patente.

Entre los compuestos de fórmula (III) que son objeto de la invención, se pueden mencionar en especial los compuestos de la siguiente tabla 2:

1	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
2	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
3	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
12	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
13	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
21	1-(4-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
22	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il]urea
29	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
30	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
31	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)urea
32	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)urea
37	1-{4-[6-Etil-2-((S)-3-etilmorfolin-4-il)-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
38	1-Metil-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
40	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]urea
43	1-Metil-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
45	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-metilurea
46	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-metilurea
49	1-(5-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
50	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-3-ilurea
51	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
52	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
54	1-(5-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
55	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea

56	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
58	1-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
59	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
60	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
64	1-(5-Dimetilaminopiridin-2-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
66	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
67	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
68	1-Piridin-4-il-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
69	1-Piridin-4-il-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
70	1-(4-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
71	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
73	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
74	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
75	1-[4-((1S,5R)-6-Etil-8,8-dimetil-2-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)fenil]-3-(3-fluoropiridin-4-il)urea
76	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(3-fluoropiridin-4-il)urea
77	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)fenil]urea
78	1-(2-Dimetilaminopiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
79	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
80	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)piridin-4-il]urea
81	Éster de metilo del ácido 4-[5-(3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}ureido)piridin-2-il]piperazina-1-carboxílico
82	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea
83	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea
87	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
98	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
99	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
110	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
112	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea
116	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
124	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
133	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
135	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-isoxazol-3-ilurea
141	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea

150	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
159	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-isoxazol-3-ilurea
161	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
168	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilpiridin-2-il)urea
171	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
174	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
184	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
185	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
186	Éster de 2-hidroxi-etilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
187	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)urea
195	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
199	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
200	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)urea
202	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-fluorofenil)urea
205	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
207	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
218	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]urea
221	1-4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-2-ilurea
223	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-3-ilurea
227	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(4-morfolin-4-ilfenil)urea
229	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
231	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
235	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)fenil]urea
236	Éster de metilo del ácido 4-[4-(3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}ureido)fenil]piperazina-1-carboxílico
237	1-[4-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)fenil]-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
240	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
241	1-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
243	Éster de 2-hidroxi-etilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}carbámico
244	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea
245	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridin-3-il]urea
247	1-(6-Cianopiridin-3-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
248	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-etilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea

249	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-etilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
250	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)urea
251	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-2-il]urea
252	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[(1S,4S)-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)piridin-3-il]urea
253	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[(1S,4S)-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)piridin-3-il]urea
254	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
255	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
256	1-[6-(3,3-Dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
257	1-[6-(3,3-Dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
258	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea
259	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea
260	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-4-il]urea
261	1-(4,4-Difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea

en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

Tabla 2: Compuestos de acuerdo con la invención - nomenclatura IUPAC

Las combinaciones de los grupos de compuestos de acuerdo con la invención también forman parte de la invención como una realización.

5

Procedimiento de preparación

En el texto en lo sucesivo, el término "PG" (grupo protector) significa un grupo que, primero, puede proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante la síntesis, y segundo, puede regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección se dan en *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, de Theodora W. Greene publicado por John Wiley & Sons Inc., 2006, o en *Protecting Groups*, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag. Ejemplos que se pueden mencionar, como grupos protectores temporales para aminas: bencilos, carbamatos (tal como terc-butiloxycarbonilo, que se puede escindir en medio ácido, o benciloxycarbonilo, que se puede escindir por hidrogenólisis), como grupos protectores temporales para ácidos carboxílicos: ésteres de alquilo (tales como metilo, etilo o terc-butilo, que se pueden hidrolizar en medio básico o ácido) o ésteres de bencilo, que se pueden someter a hidrogenólisis, grupos protectores temporales para alcoholes o fenoles tales como éteres de tetrahidropirranilo, metiloximetilo, metiletoximetilo, terc-butilo, bencilo y terc-butildimetilsililo, grupos protectores temporales para derivados carbonílicos tales como acetales lineales o cíclicos, por ejemplo 1,3-dioxan-2-ilo o 1,3-dioxolan-2-ilo; y se puede hacer referencia a los métodos generales bien conocidos descritos en estas publicaciones.

10

15

20

Los procedimientos para proteger y desproteger los grupos protectores son típicamente los descritos en estas publicaciones.

Las etapas de protección/desprotección para los diferentes grupos presentes en los compuestos y compuestos intermedios de reacción, se pueden añadir antes o después de cada una de las etapas mencionadas más adelante (o entre dos etapas). La determinación de si es o no necesario proteger los grupos y la naturaleza de los grupos protectores que se van a usar, son procedimientos convencionales para el experto en la técnica, quien, basado en su conocimiento genera, sabe si un grupo es propenso a reaccionar durante etapas posteriores y si debe o no protegerse.

25

30

En el texto en lo sucesivo, el término "LG" (grupo lábil) significa un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula rompiendo un enlace heterolítico, con pérdida de un par de electrones. Este grupo se puede sustituir rápidamente por otro grupo, por ejemplo, durante una reacción de sustitución. Dichos grupos lábiles son, por ejemplo, átomos de halógeno o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Los ejemplos de grupos lábiles y también referencias para su preparación se

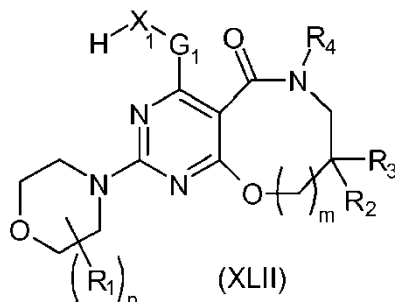
dan en *Advances in Organic Chemistry*, J. March, 3ª Edition, Wiley Interscience, pág. 310-316.

Los compuestos intermedios descritos a continuación pueden comprender grupos que son precursores de otros grupos funcionales que se generan posteriormente en una o más etapas diferentes.

5 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos.

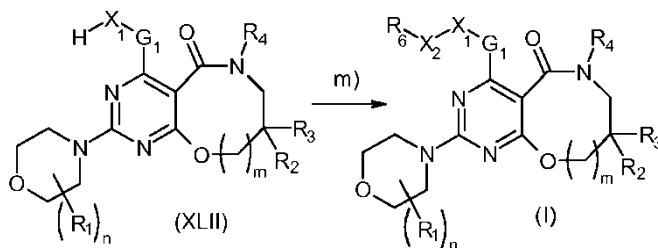
En una primera realización, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) puede comprender la siguiente etapa m):

m) injertar un grupo $-X_2-R_6$ en un compuesto de la siguiente fórmula (XLII):



10 en la que R_1 , n , m , R_2 , R_3 , R_4 , G_1 y X_1 son como se han definido antes, para obtener el compuesto de fórmula (I).

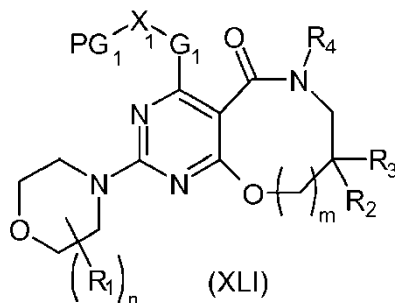
El esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (I) por la etapa m) se representa en el siguiente esquema 1.



15 Esquema 1: esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (XLII).

Cuando el procedimiento realizado requiere la protección de X_1 (de forma más precisa, del grupo funcional hidroxilo cuando X_1 representa $-O-$ o del grupo funcional amina cuando X_1 representa $-NR_{40}$), el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (XLII) usado en la etapa m) mencionada antes comprende la siguiente etapa l):

20 l) desprotección de un compuesto de la siguiente fórmula (XLI):



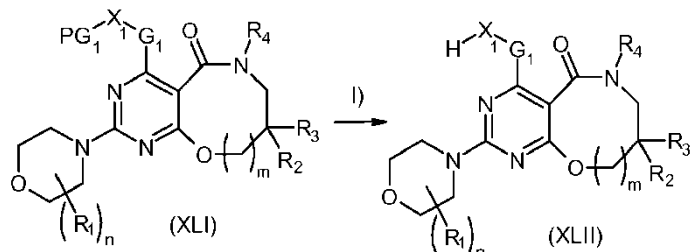
en la que:

- R_1 , n , m , R_2 , R_3 , R_4 , G_1 y X_1 son como se han definido antes, y

25 - PG_1 es un grupo protector para X_1 (grupo protector para un grupo funcional hidroxilo cuando X_1 representa $-O-$ o para una amina cuando X_1 representa $-NR_{40}$),

para obtener el compuesto de fórmula (XLII).

El esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (XLII) por la etapa I), se representa en el siguiente esquema 2:



- 5 Esquema 2: Esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (XLII) a partir del compuesto de fórmula (XLI), cuando PG₁ es un grupo protector para X₁.

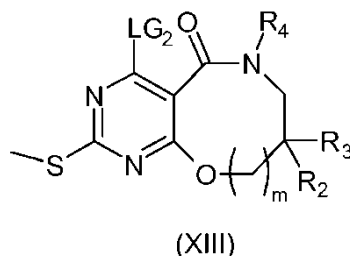
La etapa I) no es necesaria cuando el procedimiento llevado a cabo no requiere la protección de X₁. En este caso, en las siguientes etapas, PG₁ representa H y el compuesto de fórmula (XLII) corresponde al compuesto de fórmula (XLI) en la que PG₁ representa H.

- 10 Por lo tanto, en las etapas descritas a continuación (para preparar los compuestos de fórmula (I), (XLI) o (XLII)), PG₁ representa H o un grupo protector para X₁.

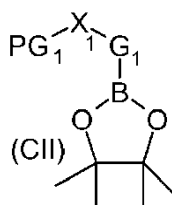
Se han desarrollado dos realizaciones alternativas para preparar los compuestos de fórmula (XLI) mencionados antes.

- 15 En una primera alternativa, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (XLI) puede comprender las siguientes etapas:

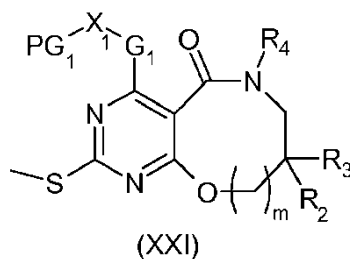
c) reacción de Suzuki de un compuesto de la siguiente fórmula (XIII):



- 20 en la que m, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes, y LG₂ es un grupo lábil, por ejemplo un átomo de halógeno tal como cloro, con un compuesto de fórmula PG₁-X₁-G₁-R₃₀₀, en la que X₁, y G₁ son como se han definido antes, PG₁ es H o un grupo protector para X₁ y R₃₀₀ es un radical ácido o éster borónico, típicamente con un compuesto de la siguiente fórmula (CII):

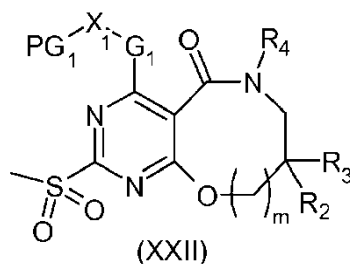


en la que X₁, PG₁ y G₁ son como se han definido antes,
para obtener un compuesto de la siguiente fórmula (XXI):



en la que m, R₂, R₃, R₄, X₁, PG₁ y G₁ son como se han definido antes,

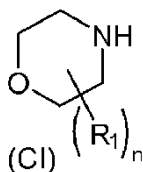
d) oxidación del compuesto de fórmula (XXI) obtenido en la etapa c) para obtener un compuesto de la siguiente fórmula (XXII):



5

en la que m, R₂, R₃, R₄, X₁, PG₁ y G₁ son como se han definido antes,

e) ataque nucleófilo de un compuesto de la siguiente fórmula (CI):



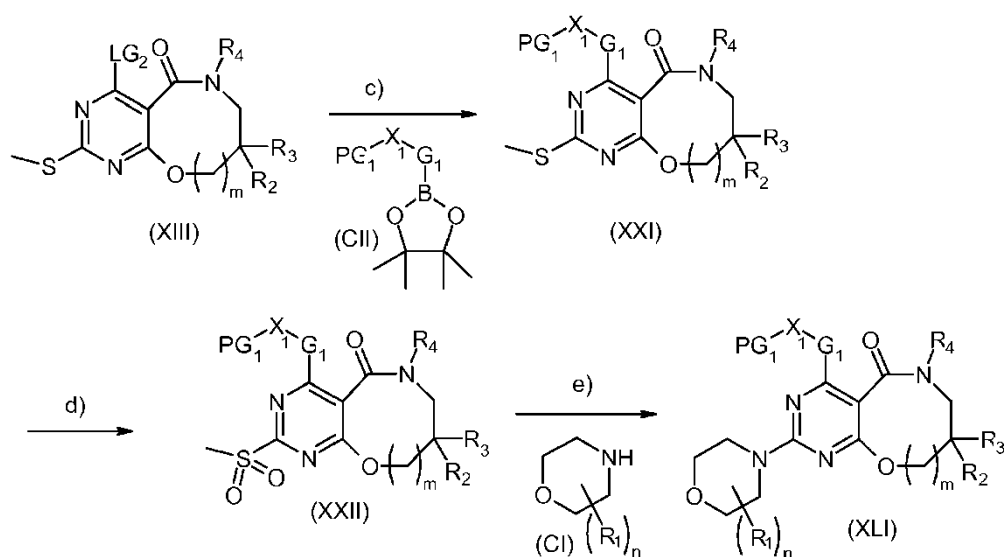
en la que n y R₁ son como se han definido antes,

10 al compuesto de fórmula (XXII) obtenido en la etapa d),

para obtener el compuesto de fórmula (XLI).

Cuando PG₁ representa H, el compuesto de fórmula (XLI) obtenido al final de la etapa e) corresponde al compuesto de fórmula (XLII), que se puede implicar directamente en la etapa m), sin que sea necesaria la etapa de desprotección I).

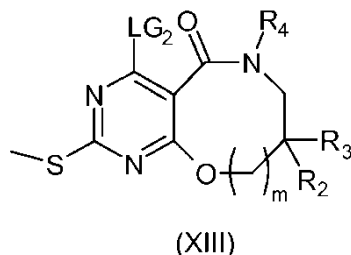
15 El esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (XLI) por las etapas c) a e) se representa en el siguiente esquema 3 (en la realización en la que la etapa c) usa un compuesto de fórmula (CII))



Esquema 3: esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (XLI) partiendo del compuesto de fórmula (XIII) por las etapas c) a e).

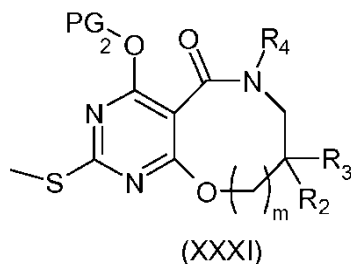
De acuerdo con una segunda alternativa, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (XLI) puede comprender las siguientes etapas:

f) ataque nucleófilo de un compuesto de fórmula PG₂-OH, en la que PG₂ es un grupo protector para la función hidroxilo, por ejemplo un bencilo, a un compuesto de la siguiente fórmula (XIII):



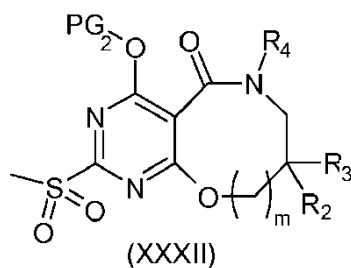
en la que m, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes y LG₂ es un grupo lábil, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como cloro,

para obtener un compuesto de la siguiente fórmula (XXXI):



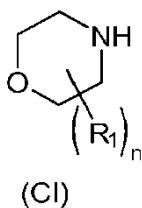
en la que PG₂, m, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes,

g) oxidación del compuesto de fórmula (XXXI) obtenido en la etapa f), para obtener un compuesto de la siguiente fórmula (XXXII):



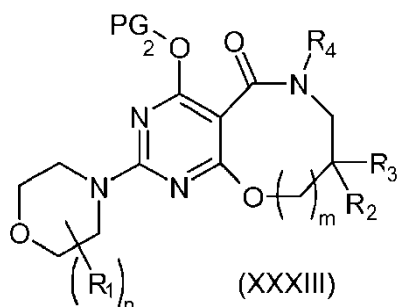
en la que m, R₂, R₃, R₄ y PG₂ son como se han definido antes,

h) ataque nucleófilo de un compuesto de la siguiente fórmula (CI):



5 en la que n y R₁ son como se han definido antes,

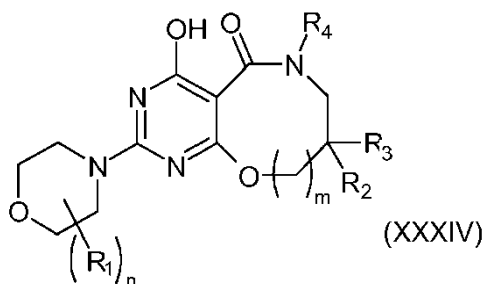
al compuesto de fórmula (XXXII) obtenido en la etapa g), para obtener el siguiente compuesto de fórmula (XXXIII):



en la que n, R₁, m, R₂, R₃, R₄ y PG₂ son como se han definido antes,

i) desprotección del compuesto de fórmula (XXXIII) obtenido en la etapa h),

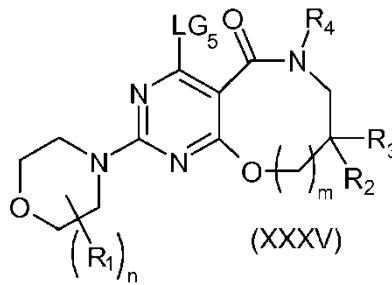
10 para obtener un compuesto de la siguiente fórmula (XXXIV):



en la que n, R₁, m, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes,

j) injerto de un grupo lábil LG₅ en el compuesto de fórmula (XXXIV) obtenido en la etapa i),

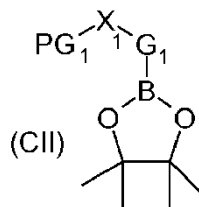
para obtener el siguiente compuesto de fórmula (XXXV):



en la que n , R_1 , m , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido antes y LG_5 es un grupo lábil, por ejemplo, un átomo de halógeno o un triflato,

- 5 k) reacción de Suzuki del compuesto de fórmula (XXXV) obtenido en la etapa j) con un compuesto de fórmula $PG_1-X_1-G_1-R_{300}$, en la que X_1 y G_1 son como se han definido antes, PG_1 es H o un grupo protector para X_1 , y R_{300} es un radical ácido o éster borónico,

típicamente con un compuesto de la siguiente fórmula (CII):

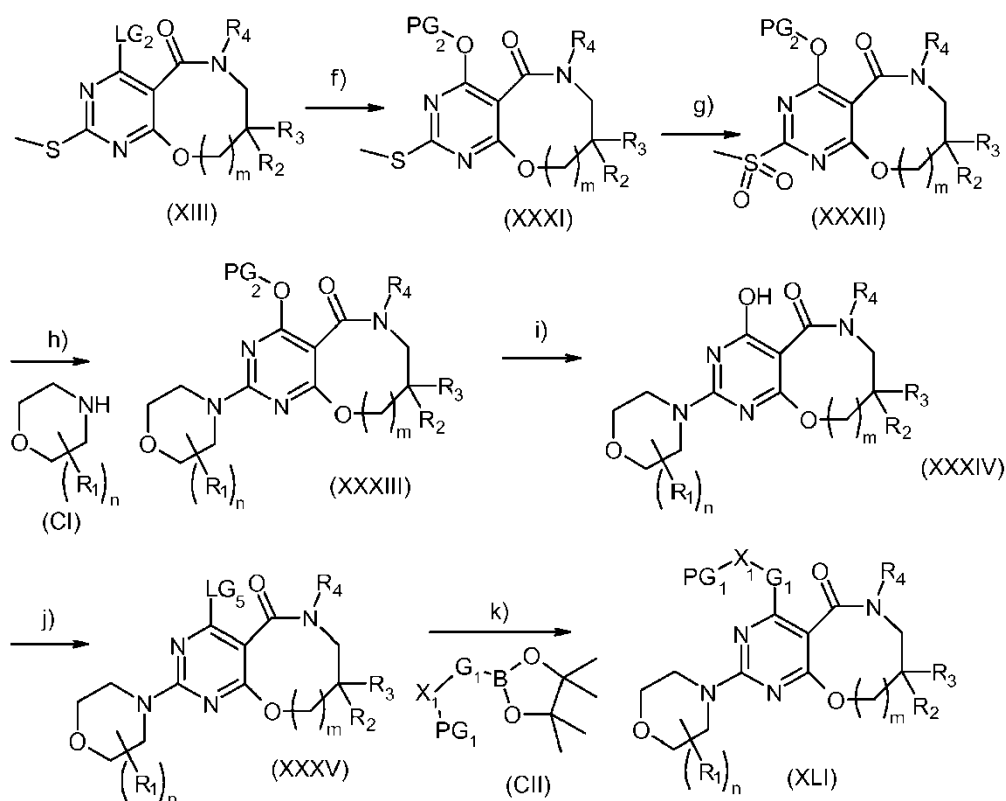


en la que X_1 , PG_1 , y G_1 son como se han definido antes,

- 10 para obtener el compuesto de fórmula (XLI).

Cuando PG_1 representa H, el compuesto de fórmula (XLI) obtenido al final de la etapa k) corresponde al compuesto de fórmula (XLII), que se puede usar directamente en la etapa m), sin que sea necesaria la etapa de desprotección l).

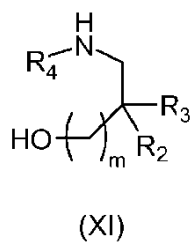
- 15 El esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (XLI) por las etapas f) a k) se representa en el siguiente esquema 4 (en la realización en la que la etapa k) usa el compuesto de fórmula (CII)).



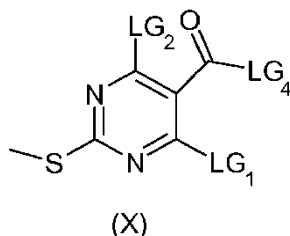
Esquema 4: esquema de reacción para la preparación del compuesto de fórmula (XLI) partiendo del compuesto de fórmula (XIII) por las etapas f) a k).

5 El procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (XIII) mencionado antes, llevado a cabo en las etapas c) o f) descritas antes, típicamente comprende las siguientes etapas:

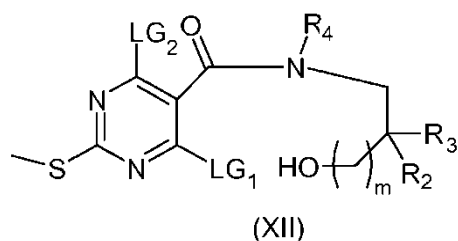
a) ataque nucleófilo de un compuesto de la siguiente fórmula (XI):



en la que m, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes, a un compuesto de la siguiente fórmula (X):



10 en la que LG₂ es como se ha definido antes y LG₁ y LG₄ son independientemente grupos lábiles, por ejemplo átomos de halógeno tales como átomos de cloro, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula (XII):

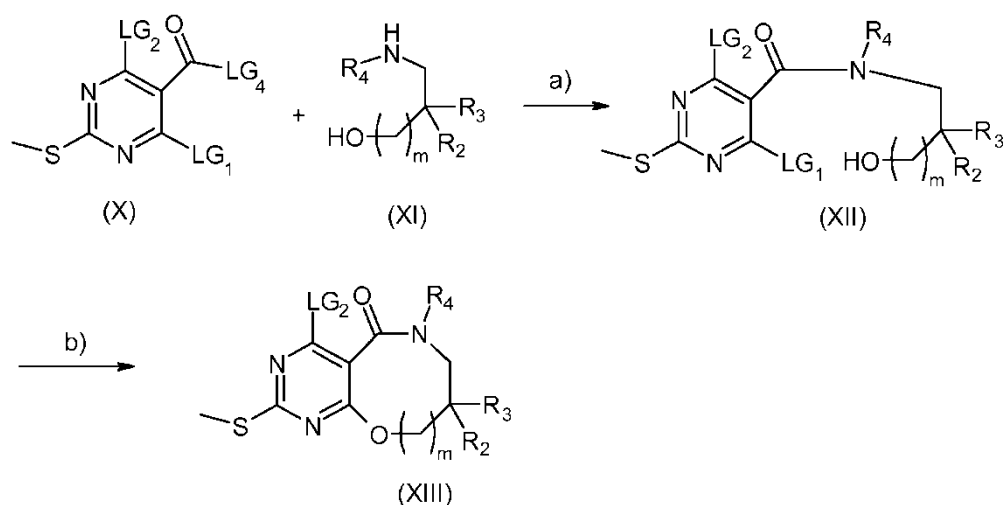


en la que m, R₂, R₃, R₄, LG₁ y LG₂ son como se han definido antes,

b) ciclación del compuesto de fórmula (XII) obtenido en la etapa a),

para obtener el compuesto de fórmula (XIII).

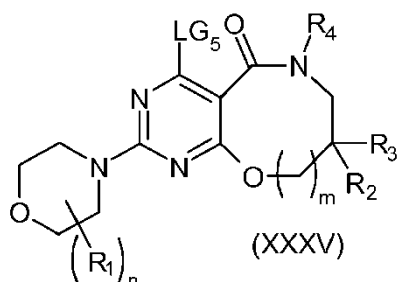
- 5 El esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (XIII) por las etapas a) y b) se representa en el siguiente esquema 5.



Esquema 5: esquema de reacción para la preparación del compuesto de fórmula (XIII) partiendo del compuesto de fórmula (X) por las etapas a) y b).

- 10 En una segunda realización, cuando en la fórmula (I), X₁ representa -NR₄₀- y X₂ representa -CONR₅₀-, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) puede comprender la siguiente etapa:

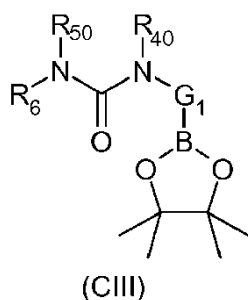
n) reacción de Suzuki del compuesto de fórmula (XXXV):



- 15 en la que n, R₁, m, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido antes y LG₅ es un grupo lábil, por ejemplo un átomo de halógeno o un triflato,

con un compuesto de fórmula R₆R₅₀N-(C=O)-NR₄₀-G₁-R₃₀₀, en la que G₁, R₆, R₅₀ y R₄₀ son como se han definido antes y R₃₀₀ es un radical ácido o éster borónico,

típicamente con un compuesto de la siguiente fórmula (CIII):

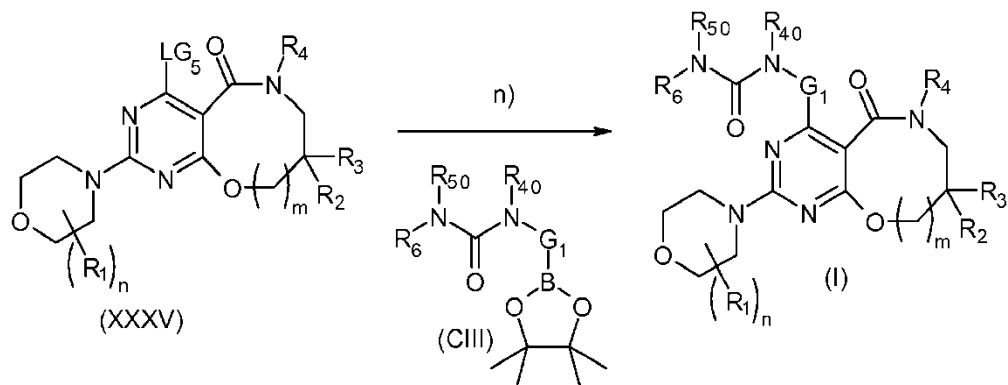


en la que G_1 , R_6 , R_{50} y R_{40} son como se han definido antes,

para obtener el compuesto de fórmula (I) en la que X_1 representa $-NR_{40}-$ y X_2 representa $-CONR_{50}-$.

5 El procedimiento de la preparación del compuesto de fórmula (XXXV) llevado a cabo en la etapa n) típicamente comprende las etapas mencionadas antes f), g), h), i) y j).

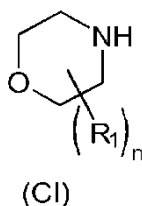
El esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (I) por la etapa n) se representa en el siguiente esquema 6 (en la realización en la que la etapa n) usa el compuesto de fórmula (CIII)).



10 Esquema 6: esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (XXXV) por una la etapa n).

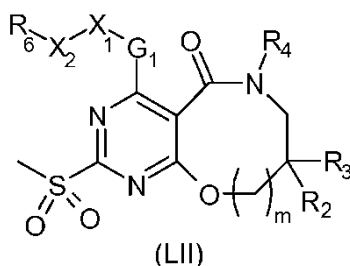
En una tercera realización, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) puede comprender la siguiente etapa q):

q) ataque nucleófilo de un compuesto de la siguiente fórmula (CI):



15 en la que n y R_1 son como se han definido antes,

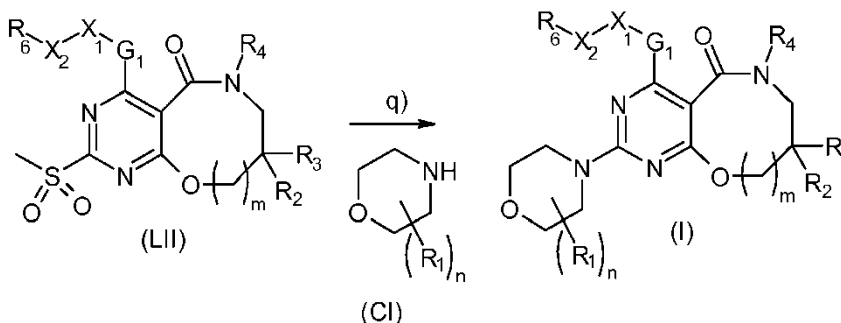
a un compuesto de la siguiente fórmula (LII):



en la que m, R_2 , R_3 , R_4 , G_1 , X_1 , X_2 y R_6 son como se han definido antes,

para obtener el compuesto de fórmula (I).

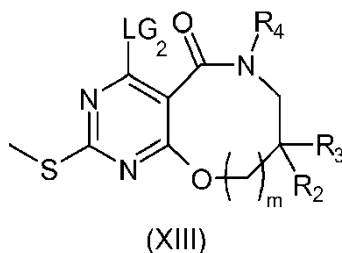
El esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (I) por la etapa q) se representa en el siguiente esquema 7:



5 Esquema 7: esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (LII) por una la etapa q).

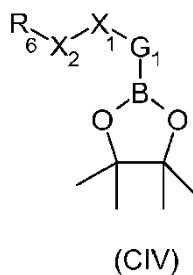
El procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (LII) llevado a cabo en la etapa q) mencionada antes, típicamente comprende las siguientes etapas:

o) reacción de Suzuki del compuesto de la siguiente fórmula (XIII):

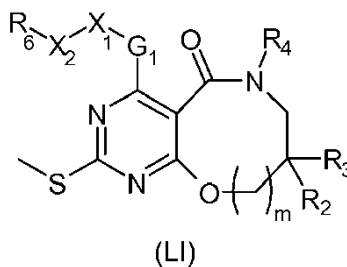


10 en la que m, R₂, R₃, R₄ y LG₂ son como se han definido antes,
con un compuesto de fórmula R₆-X₂-X₁-G₁-R₃₀₀, en la que R₆, X₂, X₁ y G₁ son como se han definido antes y R₃₀₀ es un radical ácido o éster borónico,

típicamente con un compuesto de la siguiente fórmula (CIV):



15 en la que R₆, X₂, X₁ y G₁ son como se han definido antes,
para obtener el siguiente compuesto de fórmula (LI):



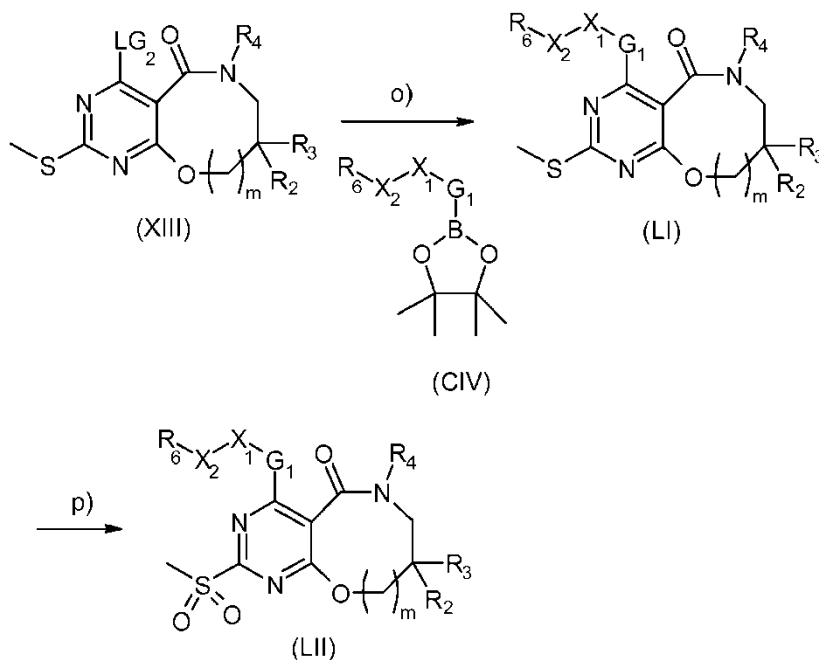
en la que R_6 , X_2 , X_1 , G_1 , m , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido antes,

p) oxidación del compuesto de fórmula (LI) obtenido en la etapa o),

para obtener el compuesto de fórmula (LII).

5 El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (XIII) llevado a cabo en la etapa o) típicamente comprende las etapas a) y b) mencionadas antes.

El esquema de reacción para la preparación del compuesto de fórmula (LII) por las etapas o) y p) se representa en el siguiente esquema 8 (en la realización en la que la etapa o) usa el compuesto de fórmula (CIV)):



10 Esquema 8: esquema de reacción para preparar el compuesto de fórmula (LII) partiendo del compuesto de fórmula (XIII) por las etapas o) y p).

Se describen a continuación realizaciones de las etapas a) a q) mencionadas antes.

La etapa m) se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos en *Advanced Organic Chemistry*, J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, y las referencias citadas en el mismo.

Por ejemplo, cuando X_2 representa un enlace sencillo y R_6 representa un grupo $-G_2-X_3-G_3$ en el que:

15 - G_2 representa un radical heteroarilo divalente opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{80} , siendo X_3 y G_3 como se han definido antes, o

- G_2 y X_3 representan enlaces sencillos y G_3 representa heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{81} ,

20 la etapa m) puede consistir en una reacción de Buchwald-Hartwig, como se describe en *Topics in Current Chemistry Chemical Review* 2002, 219, 131-209, por reacción del compuesto de fórmula (XLII) con un compuesto de fórmula $LG_7-G_2-X_3-G_3$ en la que:

- G_2 representa un radical heteroarilo divalente opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{80} , o

- G_2 y X_3 representan enlaces sencillos y G_3 representa heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_{81} , y

25 - LG_7 representa un grupo lábil, por ejemplo un átomo de halógeno,

en presencia de un catalizador de paladio, una base tal como carbonato potásico, fluoruro potásico, terc-butóxido potásico o fosfato potásico y opcionalmente una fosfina, en un disolvente típicamente seleccionado de dimetilformamida, dioxano, éter dimetílico del etilenglicol, tolueno, terc-butanol, tetrahidrofurano y agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura en general en el intervalo de temperatura ambiente a 150°C.

Se desarrollaron cuatro realizaciones para llevar a cabo la etapa m) cuando X_2 representa $-\text{CONR}_{50}-$, $-\text{CONR}_{51}-\text{O}-$ o $-\text{COO}-$.

En una primera realización, la etapa m) comprende las siguientes etapas:

m1-1) reacción del compuesto de fórmula (XLII) con fosgeno o trifosgeno en presencia de una base,

5 m1-2) reacción de un compuesto de fórmula $\text{HNR}_{50}\text{R}_6$, $\text{HNR}_{51}-\text{O}-\text{R}_6$ o $\text{HO}-\text{R}_6$ en la que R_6 , R_{50} y R_{51} son como se han definido antes con el compuesto obtenido en la etapa m1-1), para obtener el compuesto de fórmula (I),

llevándose a cabo posiblemente las reacciones m1-1) y m1-2) como una reacción en un solo matraz.

En una segunda realización, la etapa m) comprende las siguientes etapas:

10 m2-1) reacción de un compuesto de fórmula $\text{HNR}_{50}\text{R}_6$, $\text{HNR}_{51}-\text{O}-\text{R}_6$ o $\text{HO}-\text{R}_6$ en la que R_6 , R_{50} y R_{51} son como se han definido antes con fosgeno o trifosgeno en presencia de una base,

m2-2) reacción del compuesto de fórmula (XLII) con el compuesto obtenido en la etapa m2-1), para obtener el compuesto de fórmula (I),

llevándose a cabo posiblemente las reacciones m2-1) y m2-2) como una reacción en un solo matraz.

15 Las etapas m1-1), m1-2), m2-1) y m2-2) típicamente se llevan a cabo en diclorometano, dioxano o una mezcla de los dos. Las etapas m1-1) y m2-2) en general se llevan a cabo en presencia de una base amina tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

En una tercera realización, la etapa m) comprende las siguientes etapas:

m3-1) reacción del compuesto de fórmula (XLII) con un cloroformiato de alquilo o arilo en presencia de una base,

20 m3-2) reacción de un compuesto de fórmula $\text{HNR}_{50}\text{R}_6$, $\text{HNR}_{51}-\text{O}-\text{R}_6$ o $\text{HO}-\text{R}_6$ en la que R_6 , R_{50} y R_{51} son como se han definido antes con el compuesto obtenido en la etapa m3-1), para obtener el compuesto de fórmula (I),

llevándose a cabo posiblemente las reacciones m3-1) y m3-2) como una reacción en un solo matraz.

En una cuarta realización, la etapa m) comprende las siguientes etapas:

m4-1) reacción de un compuesto de fórmula $\text{HNR}_{50}\text{R}_6$, $\text{HNR}_{51}-\text{O}-\text{R}_6$ o $\text{HO}-\text{R}_6$ en la que R_6 , R_{50} y R_{51} son como se han definido antes con un cloroformiato de alquilo o arilo en presencia de una base,

25 m4-2) reacción del compuesto de fórmula (XLII) con el compuesto obtenido en la etapa m4-1), para obtener el compuesto de fórmula (I),

llevándose a cabo posiblemente las reacciones m4-1) y m4-2) como una reacción en un solo matraz.

30 Las etapas m3-1), m3-2), m4-1) y m4-2) típicamente se llevan a cabo en un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o una mezcla de los dos. Las etapas m3-1) y m4-1) típicamente se llevan a cabo con cloroformiato de fenilo, en general a temperatura ambiente. Las etapas m3-2) y m4-2) típicamente se llevan a cabo entre 80 y 120°C y se pueden llevar a cabo por microondas.

La etapa a) típicamente se lleva a cabo en presencia de una base, en especial una base amina tal como trietilamina, en general en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, a una temperatura en especial de -78°C.

35 La etapa b) típicamente se lleva a cabo en presencia de una base, en especial una base amina, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en general en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido, a una temperatura en especial entre temperatura ambiente (25°C) y 60°C.

40 Las etapas c), n) y o), que corresponden a reacciones de acoplamiento de Suzuki, típicamente se llevan a cabo en presencia de una base mineral tal como carbonato sódico o potásico, fluoruro potásico, terc-butóxido potásico o fosfato tripotásico y un complejo de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio o cloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II), en general en un disolvente seleccionado de dimetilformamida, dioxano, éter dimetílico del etilenglicol, tolueno, tetrahidrofurano y agua o una mezcla de los mismos, típicamente en una mezcla de dioxano/agua, típicamente a una temperatura de temperatura ambiente a 150°C. Se pueden seguir en especial las condiciones descritas en *Chemical Review* 2007, 107, 133-173. Estas etapas se pueden llevar a cabo en un microondas.

45 Las etapas d), g) y p) se llevan a cabo típicamente en presencia de un agente oxidante tal como monoperoxifalato de magnesio hexahidrato, en general en una mezcla de acetonitrilo/alcohol tal como etanol, típicamente una mezcla de 3/1 a 3/2, en general a una temperatura de temperatura ambiente a 70°C.

Las etapas e), h) y q) en general se llevan a cabo en presencia de una base, en especial una base amina tal como trietilamina, típicamente en un disolvente polar aprótico tal como dimetilsulfóxido o dioxano, a una temperatura entre 70 y 110°C. Estas etapas se pueden llevar a cabo mediante microondas.

5 Las condiciones de la etapa l) varían en función de la naturaleza del grupo protector PG₁. PG₁ es en especial un grupo Boc. Cuando PG₁ es un grupo Boc, la etapa l) típicamente se lleva a cabo en un disolvente seleccionado en general de diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano, o una mezcla de los mismos, típicamente diclorometano, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en general a temperatura ambiente.

10 Las condiciones de la etapa f) varían de acuerdo con la naturaleza del grupo protector PG₂. PG₂ es en especial un grupo bencilo. Cuando PG₂ es un grupo bencilo, la etapa f) típicamente se lleva a cabo poniendo el compuesto de fórmula (XIII) en contacto con benzóxido (en general obtenido haciendo reaccionar alcohol bencílico y una base tal como hidruro sódico), típicamente en un disolvente polar aprótico anhidro, tal como tetrahidrofurano anhidro, en general a una temperatura de entre -10 y 10°C.

15 Las condiciones de la etapa i) varían de acuerdo con la naturaleza del grupo protector PG₂. PG₂ es en especial un grupo bencilo. Cuando PG₂ es un grupo bencilo, la etapa i) se puede llevar a cabo:

- por hidrogenolisis, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y paladio sobre carbón, o

- por reacción con formiato amónico en presencia de un catalizador de paladio, en especial en metanol a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de reflujo.

20 Las condiciones de la etapa j) varían de acuerdo con la naturaleza del grupo protector LG₅. LG₅ es en especial un grupo triflato. Cuando LG₅ es un grupo triflato, la etapa i) se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (XXXIV) con anhídrido triflico, típicamente en presencia de una base, en especial una base amina tal como trietilamina, por ejemplo diclorometano, a una temperatura en general entre -10 y 10°C.

25 En los esquemas de reacción mencionados antes, los compuestos de partida y los reactivos, cuando su método de preparación no se describe, están disponibles en el comercio o están descritos en la bibliografía, o alternativamente se pueden preparar de acuerdo con los métodos que se describen en la misma o que son conocidos para los expertos en la técnica.

30 Los siguientes ejemplos describen la preparación de algunos compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitantes y sirven simplemente para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ilustrados se refieren a los dados en la siguiente tabla 3, que ilustra las estructuras químicas y propiedades físicas de una serie de compuestos de acuerdo con la invención

Un experto en la técnica puede adaptar sin dificultad la siguiente enseñanza a los compuestos de fórmula general (I). Será capaz de seleccionar, basado en su conocimiento y en la bibliografía, los grupos protectores adecuados que permiten la introducción de todos los grupos o funciones descritos en la presente invención.

En los procedimientos y ejemplos siguientes:

35 - Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN ¹H), como se describe a continuación, se registran a una temperatura de 300 K (no se registran los protones intercambiables) a 300, 400 o 600 MHz en DMSO-d₆, usando el pico del DMSO-d₆ como referencia. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan como sigue:

s = singlete, d = doblete, m = multiplete, s a. = señal ancha, t = triplete, q = cuartete.

40 - Las características de LC/MS descritas a continuación indican sucesivamente el método analítico de la cromatografía líquida de alto rendimiento usado y se detalla después el pico M+H⁺ identificado por espectrometría de masas y el tiempo de retención (Tr) del compuesto expresado en minutos.

*Método A

Instrumento: Acquity UPLC chain (Waters); espectrómetro de masas LCT (Waters)

45 Columna: BEH C18 50 x 2,1 mm 1,7 μm, T° = 40°C

Disolvente A: H₂O + 0,05% de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,035% de TFA

Caudal: 1,0 ml/min

Gradiente A/B: t 0 min 2% de B, t 1,6 min 100% de B, t 2,1 min 100% de B, t 2,5 min 2% de B, t 3,0 min 2% de B

Detección: UV 220 nm

ES 2 617 880 T3

Ionización: modo de electropulverización positiva

*Método B

Instrumento: Alliance HPLC chain (Waters); espectrómetro de masas ZQ (Waters)

Columna: Kromasil C18 50 x 2,1 mm, 3,5 µm, T° = 40°C

5 Disolvente A: acetato amónico 5 mM + 3% de acetonitrilo; Disolvente B: acetonitrilo

Caudal: 0,8 ml/min

Gradiente A/B: t 0 min 0% de B, t 5,5 min 100% de B, t 7,0 min 100% de B, t 7,1 min 0% de B, t 10,0 min 0% de B

Detección: UV 220 nm

Ionización: modo de electropulverización positiva

10 * Método C

Instrumento: Acquity UPLC tipo HPLC chain (Waters); espectrómetro de masas SQD (Waters)

Columna: Ascentis Express C18 50 x 2,1 mm 2,7 µm, T° = 55°C

Disolvente A: H₂O + 0,02% de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,014% de TFA

Caudal: 1 ml/min

15 Gradiente A/B: t 0 min 2% de B, t 1,2 min 98% de B, t 1,5 min 2% de B

Detección: UV 220 nm

Ionización: modo de electropulverización positiva

* Método D

Instrumento: Acquity UPLC tipo HPLC chain (Waters); espectrómetro de masas SQD (Waters)

20 Columna: BEH C18 100x2,1 mm 1,7 µm, T° = 70°C

Disolvente A: H₂O + 0,02% de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,014% de TFA

Caudal: 0,8 ml/min

Gradiente A/B: t 0 min 2% de B, t 5,0 min 98% de B, t 5,3 min 98% de B, t 5,33 min 2% de B

Detección: UV 220 nm

25 Ionización: modo de electropulverización positiva

* Método E

Instrumento: Alliance HPLC chain (Waters); espectrómetro de masas ZQ (Waters)

Columna: Xbridge C18 30 x 2,1 mm 2,5 µm, T° = 55°C

Disolvente A: H₂O + 0,02% de TFA; Disolvente B: MeOH

30 Caudal: 0,7 ml/min

Gradiente A/B: t 0 min 2% de B, t 3,0 min 100% de B, t 3,5 min 100% de B, t 3,6 min 2% de B

Detección: UV 220 nm

Ionización: modo de electropulverización positiva

* Método F

35 Instrumento: Alliance HPLC chain (Waters); espectrómetro de masas ZQ (Waters)

Columna: Waters Select CSH C18 30 x 7,5 mm, 3,5 µm, T° = 60°C

Disolvente A: H₂O + 0,1% de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico

Caudal: 1,1 ml/min

Gradiente A/B: t 0 min 6% de B, t 0,8 min 6% de B, t 4,7 min 100% de B, t 4,8 min 100% de B, t 5,0 min 6% de B, t 6,0 min 6% de B

Detección: UV 220 nm

5 Ionización: modo de electropulverización positiva

Las mezclas de disolventes se cuantifican en proporciones volumétricas.

Los espectros de RMN y espectros de masas confirman las estructuras de los compuestos obtenidos de acuerdo con los siguientes ejemplos.

En los siguientes ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas y fórmulas empíricas:

10 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM: diclorometano

DIEA: N,N-diisopropiletilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

15 Et₂O: éter dietílico

EtOH: etanol

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

K₂CO₃: carbonato potásico

LC/MS: cromatografía líquida/espectrometría de masas

20 MeOH: metanol

MgSO₄: sulfato magnésico

MHz: MegaHertz

min: minuto(s)

mmol: milimoles

25 Na₂CO₃: carbonato sódico

NaCl: cloruro sódico

NaHCO₃: hidrogenocarbonato sódico

Na₂SO₄: sulfato sódico

Psi: libras por pulgada cuadrada, con 1 psi = 0,069 bar

30 TFA: ácido trifluoroacético

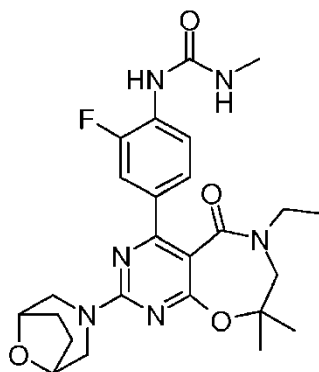
THF: tetrahidrofurano

°C: grados Celsius

Tr: tiempo de retención.

Ejemplo 1:

35 Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea



Etapa 1.1: (preparación de un compuesto de fórmula (X))

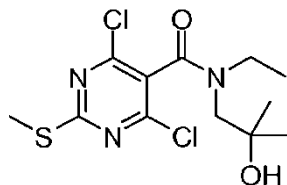
Cloruro de 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonilo



- 5 Se ponen 10 g de ácido 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxílico (41,83 mmol) en 61 ml de cloruro de tionilo (836,54 mmol) con agitación. Después de 18 horas a 80°C, el cloruro de tionilo se separa por evaporación y el residuo se recoge dos veces con 15 ml de tolueno y se concentra para dar 10,77 g de cloruro de 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonilo.

Etapa 1.2: (que corresponde a la etapa a))

- 10 Etil-(2-hidroxi-2-metilpropil)amida del ácido 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxílico

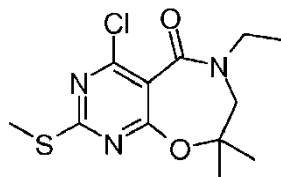


- 15 Se ponen 4,9 g de 1-(etilamino)-2-metilpropan-2-ol (41,82 mmol) y 17,5 ml de trietilamina (125,46 mmol) en 30 ml de THF anhidro con agitación. Después de enfriar el medio de reacción con un baño de hielo seco en acetona a -70°C, se añaden gota a gota 10,77 g (41,82 mmol) del compuesto descrito en la etapa 1.1 diluido en 80 ml de THF. Después de agitar durante 4 horas a -70°C, el medio de reacción se vierte en hielo-agua y después se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 13,54 g de etil-(2-hidroxi-2-metilpropil)amida del ácido 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxílico.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 338; Tr = 3,70 y 3.80 min (confórmeros)

- 20 Etapa 1.3: (que corresponde a la etapa b))

4-Cloro-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona



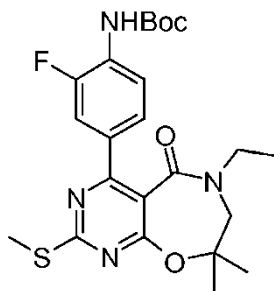
- 25 Se ponen 13 g (38,43 mmol) del compuesto descrito en la etapa 1.2 en 200 ml de DMSO, con agitación. Se añaden 6,3 ml de DBU (42,28 mmol). El medio de reacción se agita durante 5 horas a 55°C, y después se añaden 500 ml de hielo-agua. Se forma un precipitado blanco, que se separa por filtración y se lava dos veces con agua. El sólido después se recoge en acetonitrilo y se separa por filtración para dar 3,6 g de 4-cloro-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

Las aguas madre se recuperan y se extraen 3 veces con 300 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y después se filtran. La solución se evapora hasta sequedad. Después el residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en DCM en el intervalo de 0% a 10%. Se obtienen 3 g de 4-cloro-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

LC/MS (método F): $\text{M}+\text{H}^+ = 302$; Tr = 3,68 min

Etapa 1.4: (que corresponde a la etapa c))

Éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-2-fluorofenil]carbámico

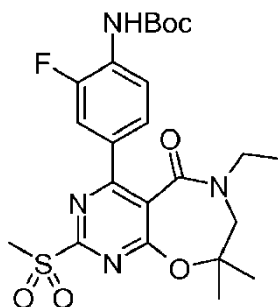


Se ponen 8 g (26,51 mmol) del compuesto descrito en la etapa 1.3 en 150 ml de dioxano. Se añaden sucesivamente 7,67 g (29,16 mmol) de ácido 4-N-Boc-amino-3-fluorofenilborónico, 66,27 ml (132,5 mmol) de solución acuosa de Na_2CO_3 1 N y 1,53 g (1,33 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, con agitación. La mezcla se agita a 85°C durante 2 horas y después se vierte en agua. El precipitado obtenido después se separa por filtración y se lava con agua. El sólido obtenido se recoge en MeOH, se separa por filtración y se lava con pentano. Se obtienen 11,2 g del éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-2-fluorofenil]carbámico.

LC/MS (método F): $\text{M}+\text{H}^+ = 477$; Tr = 4,55 min

Etapa 1.5: (que corresponde a la etapa d))

Éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-2-fluorofenil]carbámico

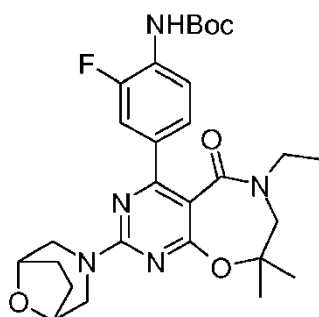


Se ponen 21 g (44,06 mmol) del compuesto descrito en la etapa 1.4 y 34,1 g de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (88,13 mmol) en 300 ml de una mezcla de acetonitrilo/EtOH 2/1. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, los disolventes se separan por evaporación. El residuo se recoge en 500 ml de agua. El producto obtenido se separa por filtración y se lava dos veces con EtOH para dar 22 g del éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-2-fluorofenil]carbámico.

LC/MS (método F): $\text{M}+\text{H}^+ = 509$; Tr = 4,08 min

Etapa 1.6: (que corresponde a la etapa e))

Éster terc-butílico del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico

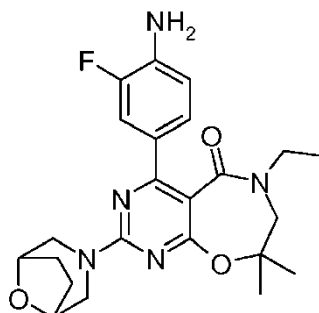


- 5 Se ponen 5 g (9,83 mmol) del compuesto descrito en la etapa 1.5 en 100 ml de DMSO. Se añaden sucesivamente 5,67 ml de trietilamina (39,33 mmol) y 2,94 g de hidrocloreto de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (19,66 mmol). Después de agitar durante 1 hora 30 minutos a 90°C, el DMSO se separa por evaporación. El residuo se recoge en 200 ml de agua y el sólido formado se separa por filtración, se lava con agua, con acetonitrilo y después con pentano para dar 5 g del éster terc-butílico del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico.

LC/MS (método F): $M+H^+$ = 542; Tr = 4,49 min

Etapa 1.7: (que corresponde a la etapa l))

- 10 4-(4-Amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

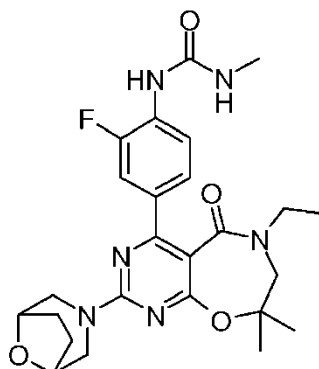


- 15 Se ponen 5 g (9,23 mmol) del compuesto descrito en la etapa 1.6 en 90 ml de DCM. Se añaden gota a gota 21,3 ml de TFA y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade solución acuosa saturada de NaHCO_3 a pH=10, y el medio de reacción se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se seca Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El sólido se recoge en acetonitrilo y se separa por filtración para dar 3,25 g de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

LC/MS (método F): $M+H^+$ = 442; Tr = 3,71 min

- 20 Etapa 1.8: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea



Se ponen 400 mg (0,91 mmol) del compuesto descrito en la etapa 1.7 y 0,24 ml de DIEA (1,36 mmol) en 10 ml de

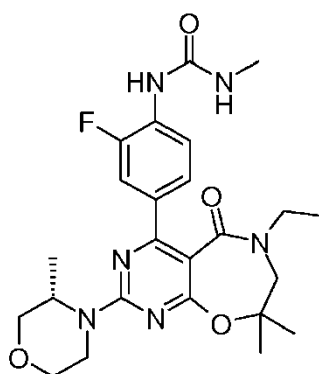
dioxano. Después se añaden 0,715 ml de fosgeno 1,9 N en tolueno (1,6 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 50°C, se añaden 3,17 ml de metilamina 2 N en THF (6,34 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra. El sólido se lava con agua, con acetato de etilo y después con pentano. Se obtienen 343 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea.

LC/MS (método A): $M+H^+$ = 499; Tr = 0,90 min

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,48 (m, 1 H); 8,14 (dd, 1 H); 7,35 (dd; 1 H); 7,24 (dd, 1H); 6,53 (c, 1H); 4,41(m, 2H); 4,22 (m, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,51 (m, 2H); 3,10 (d, 2H); 2,67 (d, 3H); 1,81 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,34 (s, 6H); 1,14 (t, 3H)

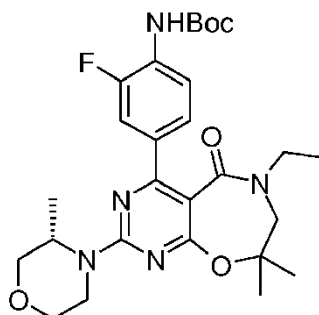
10 Ejemplo 2:

Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea



Etapa 2.1: (que corresponde a la etapa e))

15 Éster de terc-butilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico

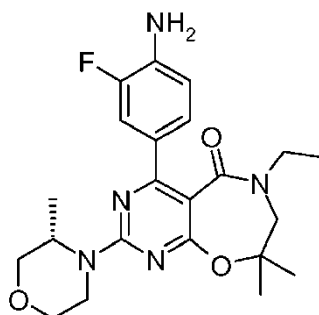


Se ponen 2,5 g del éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-2-fluorofenil]carbámico (19,66 mmol) en 20 ml de dioxano en 4 tubos de microondas, respectivamente. Se añade una cuarta parte de (S)-3-metilmorfolina (98,32 mmol) a cada tubo, respectivamente. Los tubos se calientan durante 2 horas a 100°C en una máquina de microondas Biotage. Los medios de reacción se filtran y se lavan con MeOH. El sólido se lava con agua, con acetonitrilo y después con pentano. Se obtienen 3,7 g de éster terc-butílico del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico. La fase de DMSO/MeOH se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en agua y se filtra, se lava con acetonitrilo y después con pentano. Este producto se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH en DCM en el intervalo de 0 a 5%. Se obtienen 1,7 g de éster terc-butílico del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico.

LC/MS (método F): $M+H^+$ = 530; Tr = 4,52 min

30 Etapa 2.2: (que corresponde a la etapa I))

4-(4-Amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

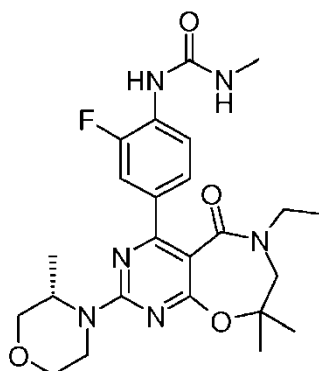


5 Se ponen 5,4 g (10,2 mmol) del compuesto descrito en la etapa 2.1 en 100 ml de DCM. Se añaden gota a gota 23,57 ml de TFA (305,89 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, el medio se concentra, se recoge en agua y se hace básico con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con DCM y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y después se concentra. Se obtienen 4,2 g de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 430; Tr = 3,75 min

Etapa 2.3: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2)

10 1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea



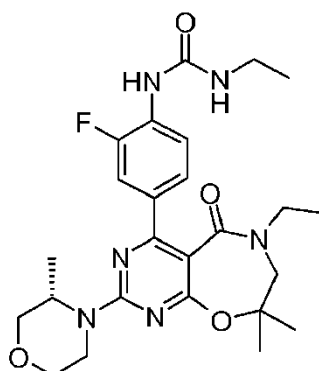
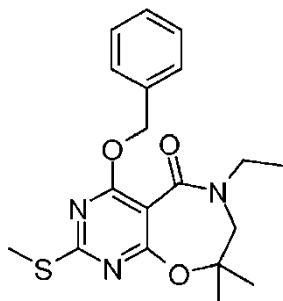
15 Se ponen 400 mg (0,93 μmol) del compuesto descrito en la etapa 2.2 y 0,23 ml de DIEA (1,30 mmol) en 20 ml de dioxano. Se añaden 0,686 ml de fosgeno 1,9 N en tolueno (1,3 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 50°C, se añaden 2,33 ml de metilamina 2 N en THF (4,66 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de una mezcla de acetato de etilo/MeOH 95/5 en DCM en el intervalo de 0% a 100%. Se obtienen 268 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea.

LC/MS (método A): M+H⁺ = 487; Tr = 0,91 min

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (m, 1 H); 8,14 (dd, 1 H); 7,34 (dd, 1 H); 7,25 (dd, 1 H); 6,54 (c, 1 H); 4,65 (m, 1 H); 4,34 (m, 1 H); 3,91 (m, 1 H); 3,72-3,67 (m, 3H); 3,59-3,51 (m, 3H); 3,45-3,36 (m, 1 H); 3,22-3,15 (m, 1 H); 2,67 (d, 3H); 1,35 (s, 6H); 1,21 (d, 3H); 1,15 (t, 3H)

Ejemplo 3:

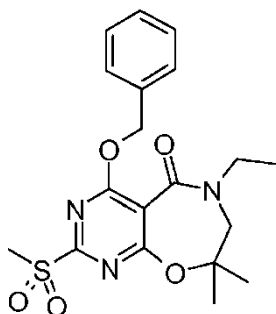
25 Síntesis de 1-etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea

**Etapa 3.1:** (que corresponde a la etapa f))**4-Benciloxi-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona**

- 5 Se ponen 6,20 ml de alcohol bencílico (59,64 mmol) en 400 ml de THF anhidro. La solución se enfría a 4°C en un baño de hielo y se añaden en porciones 2,39 g de hidruro sódico al 60% (59,64 mmol). La mezcla de reacción se agita a 4°C durante 15 minutos. Se añaden gota a gota 15 g de 4-cloro-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona (49,70 mmol) disueltos en 400 ml de THF anhidro. Después de agitar durante 2 horas a 4°C, se añaden 400 ml de agua y el THF se separa por evaporación. La fase acuosa se extrae dos veces con 300 ml de DCM, y las fases orgánicas se combinan y se lavan con 400 ml de agua y después 400 ml de salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano en el intervalo de 30% a 50%. Se obtienen 18,6 g de 4-benciloxi-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 374; Tr = 4,21 min

- 15 Etapa 3.2: (que corresponde a la etapa g))

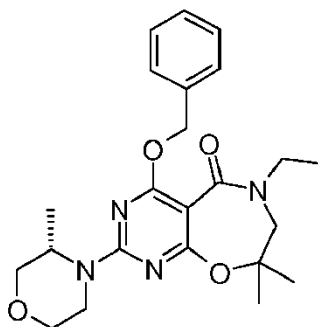
4-Benciloxi-6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

- 20 Se ponen 18,6 g (49,80 mmol) del compuesto descrito en la etapa 3.1 y 49,27 g de monoperóxido de magnesio hexahidrato (99,61 mmol) en 375 ml de una mezcla de acetonitrilo/EtOH 2/1. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, los disolventes se separan por evaporación. El residuo se recoge en 400 ml de agua. La mezcla se filtra y se lava dos veces con agua. El sólido obtenido se recoge en DCM, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar 15,9 g de 4-benciloxi-6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 406; Tr = 3,70 min

Etapa 3.3: (que corresponde a la etapa h))

4-Benciloxi-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona



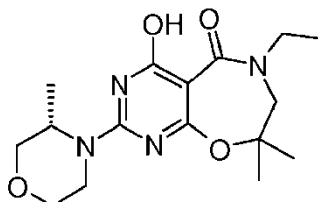
5 Se ponen 11,23 g (27,7 mmol) del compuesto descrito en la etapa 3.2 en 120 ml de DMSO. Se añaden sucesivamente 5,79 ml de trietilamina (41,54 mmol) y 8,4 g de (S)-3-metilmorfolina (83,09 mmol). El medio se seca con $MgSO_4$ anhidro con agitación durante 30 minutos. La mezcla se filtra y se divide entre 6 tubos de microondas de 20 ml. Los tubos se calientan durante 30 minutos a $100^\circ C$ en una máquina de microondas Biotage.

10 El medio de reacción se vierte en agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava tres veces con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en DCM para dar 6,91 g de 4-benciloxi-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metil morfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

LC/MS (método F): $M+H^+$ = 427; Tr = 4,16 min

Etapa 3.4: (que corresponde a la etapa i))

6-Etil-4-hidroxi-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

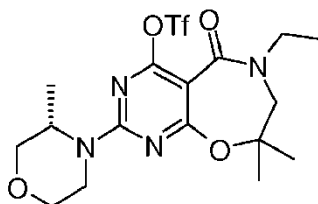


15 Se ponen 6,9 g (16,18 mmol) del compuesto descrito en la etapa 3.3 y 160 ml de EtOH en una botella Parr. Se añaden 0,17 g de paladio sobre carbón al 10% hidratado al 50% (1,62 mmol) y el medio de reacción se agita a 2,8 kg/cm^2 (40 psi) de hidrógeno durante 1 hora a $25^\circ C$. El medio de reacción se filtra y se concentra para dar 4,81 g de 6-etil-4-hidroxi-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

20 LC/MS (método F): $M+H^+$ = 337; Tr = 3,40 min

Etapa 3.5: (que corresponde a la etapa j))

Éster de 6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico



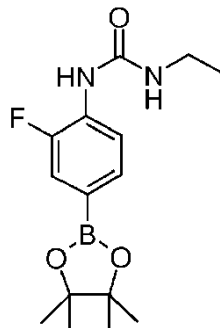
25 Se ponen 4,6 g (13,67 mmol) del compuesto descrito en la etapa 3.4 en 140 ml de DCM. Se añaden 2,86 ml de trietilamina (20,51 mmol). La solución se enfría a $4^\circ C$ en un baño de hielo y después se añaden 3,47 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico (20,51 mmol). Después de agitar la mezcla a $4^\circ C$ durante 3 horas, se añaden 300 ml de agua. La fase orgánica se extrae y se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano de 20% a 50% para dar 5,27 g del éster de 6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico.

30

LC/MS (método F): $M+H^+$ = 469; Tr = 4,35 min

Etapa 3.6: (preparación de un compuesto de fórmula (CIII))

1-Etil-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]urea

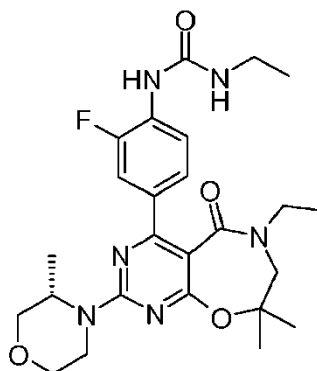


- 5 Se ponen 5 g del éster de pinacol del ácido 4-amino-3-fluorofenilborónico (21,08 mmol) en 100 ml de DCM. Se añaden 3,23 ml de trietilamina (23,20 mmol). La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo a 4°C. Después de agitar durante 5 minutos, se añaden en porciones 2,21 g de trifosgeno (7,38 mmol), y después se retira el baño de hielo. Después de agitar durante 1 hora 30 minutos a temperatura ambiente, se añaden en porciones 8,77 g de hidrocloreto de etilamina (105,45 mmol) y después 14,57 g de K_2CO_3 (105,45 mmol). Después de 2 horas, el medio
- 10 se enfría en un baño de hielo y después se acidifica con solución de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrae 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH en DCM de 0% a 5% para dar 4,65 g de 1-etil-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]urea.

LC/MS (método F): $M+H^+$ = 309; Tr = 4,11 min

- 15 Etapa 3.7: (que corresponde a la etapa n))

1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea



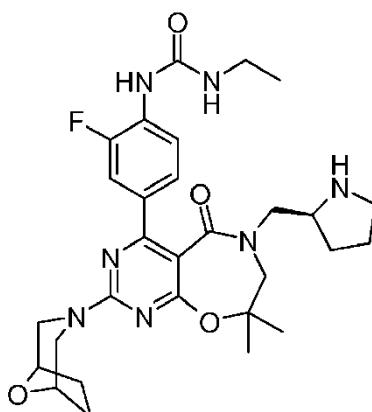
- 20 Se ponen 420 mg (0,89 mmol) del compuesto descrito en la etapa 3.5 en 10 ml de dioxano en un tubo de microondas de 20 ml. Se añaden sucesivamente 276 mg (0,89 mmol) del compuesto descrito en la etapa 3.6, 380 mg de fosfato potásico tribásico (1,79 mmol) y 0,5 ml de agua. La solución se desgasifica con agua, y después se añaden 63 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,09 mmol). El tubo se calienta a 100°C durante 20 minutos en una máquina de microondas Biotage. La mezcla de reacción se diluye en DCM, y se lava dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se
- 25 cromatografía en gel de sílice con un gradiente de una mezcla de acetato de etilo/MeOH 5/1 en DCM en el intervalo de 0% a 30%. El producto se recoge en Et_2O y después se separa por filtración para dar 222 mg de 1-etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea.

LC/MS (método A): $M+H^+$ = 501; Tr = 1,02 min

- 30 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,42 (m, 1 H); 8,15 (dd, 1 H); 7,34 (dd, 1 H); 7,24 (dd, 1 H); 6,66 (c, 1 H); 4,65 (m, 1 H); 4,32 (m, 1 H); 3,91 (m, 1 H); 3,72-3,67 (m, 3H); 3,59-3,37 (m, 4H); 3,21-3,09 (m, 3H); 1,35 (s, 6H); 1,21 (d, 3H); 1,15 (t, 3H); 1,07 (t, 3H)

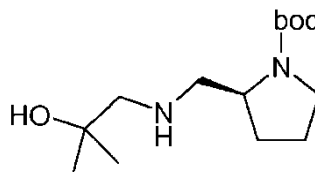
Ejemplo 4:

Síntesis de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-etilurea



Etapa 4.1: (preparación de un compuesto de fórmula (XI))

- 5 Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropilamino)metil]pirrolidina-1-carboxílico

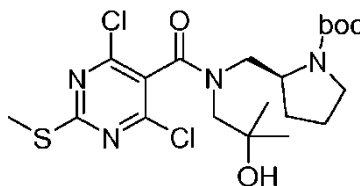


- 10 Se ponen 4,34 g de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (48,68 mmol) en 50 ml de MeOH. Se añaden sucesivamente gota a gota 2,79 ml de ácido acético (48,68 mmol) y después 4,72 ml de N-Boc-L-prolinal (24,34 mmol), diluido previamente en 20 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añaden en porciones 3,22 g de cianoborohidruro sódico (48,68 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el medio se vierte en 400 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con 150 ml de DCM 3 veces. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con 200 ml de agua, con 200 ml de salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. Se obtienen 7,19 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropilamino)metil]pirrolidina-1-carboxílico.

- 15 LC/MS (método F): M+H⁺ = 273; Tr = 2,55 min

Etapa 4.2: (que corresponde a la etapa a))

Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[[4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonil)-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]pirrolidina-1-carboxílico



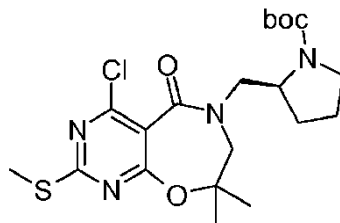
- 20 Se ponen 6,63 g (24,34 mmol) del compuesto descrito en la etapa 4.1 en 17 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo seco en acetona a -70°C, seguido de la adición sucesiva gota a gota de 10,18 ml de trietilamina (73,02 mmol) y 6,46 g de cloruro de 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonilo (25,08 mmol) previamente disuelto en 50 ml de THF. Después de agitar durante 3 horas a -70°C, la mezcla de reacción se vierte en hielo-agua y después se extrae 4 veces con 150 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con 200 ml de agua y después con 200 ml de salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano de 6% a 60% para dar 10,56 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[[4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonil)-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]metil]pirrolidina-1-carboxílico.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 493; Tr = 4,57 min

- 30 Etapa 4.3: (que corresponde a la etapa b))

Éster terc-butílico del ácido (S)-2-(4-cloro-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-

triazabenzociclohepten-6-ilmetil)pirrolidina-1-carboxílico

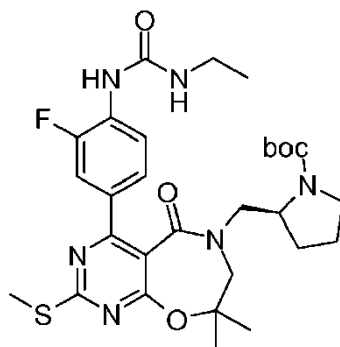


- 5 Se ponen 10,56 g (21,40 mmol) del compuesto descrito en la etapa 4.2 en 107 ml de DMSO. Se añaden gota a gota 3,55 ml de DBU (23,54 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 55°C durante 5 horas. Después el medio se vierte en agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano de 5% a 50% para dar 3,55 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-(4-cloro-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil)pirrolidina-1-carboxílico.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 457; Tr = 4,47 min

- 10 Etapa 4.4: (que corresponde a la etapa o))

Éster terc-butílico del ácido (S)-2-{4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil}pirrolidina-1-carboxílico

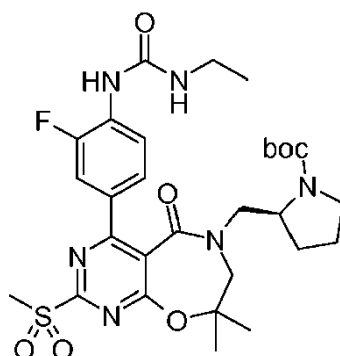


- 15 Se pone 1 g (2,19 mmol) del compuesto descrito en la etapa 4.3 en 10 ml de dioxano en un tubo de microondas de 20 ml. Se añaden sucesivamente 809 mg (2,63 mmol) de 1-etil-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)fenil]urea y 6,02 ml de solución de Na₂CO₃ 2 N (12,04 mmol). La solución se desgasifica con argón, seguido de la adición de 126 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (109,41 μmol). El tubo se calienta a 110°C durante 30 minutos en una máquina de microondas Biotage. El medio se vierte en 300 ml de agua y se extrae dos veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y después con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano en el intervalo de 7% a 70% para dar 1,9 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-{4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil}pirrolidina-1-carboxílico.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 603; Tr = 4,42 min

- 25 Etapa 4.5: (que corresponde a la etapa p))

Éster terc-butílico del ácido (S)-2-{4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil}pirrolidina-1-carboxílico

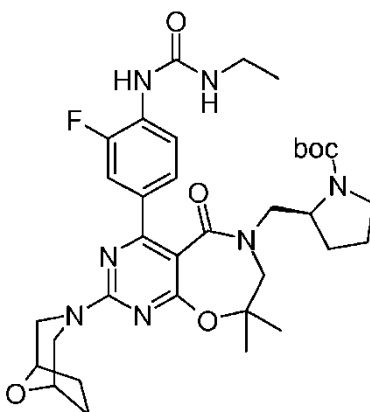


- 5 Se ponen 1,9 g (3,15 mmol) del compuesto descrito en la etapa 4.4 y 3,9 g de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (6,3 mmol) en 25 ml de una mezcla de acetonitrilo/EtOH 3/2. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, el medio se vierte en agua y se extrae 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y después con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan. Se obtienen 2,5 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil]pirrolidina-1-carboxílico.

LC/MS (método F): $M+H^+$ = 635; Tr = 4,08 min

Etapa 4.6: (que corresponde a la etapa q))

- 10 Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil]pirrolidina-1-carboxílico

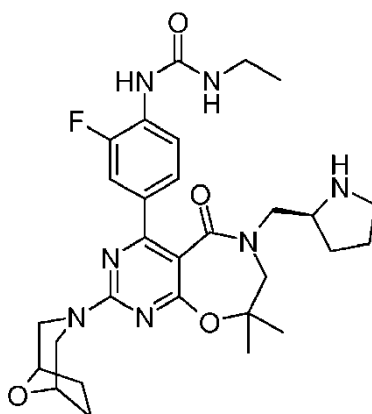


- 15 La mitad de 1,93 g (3,04 mmol) del compuesto descrito en la etapa 4.5 se pone en la mitad de 26 ml de DMSO en dos tubos de microondas de 20 ml, respectivamente. Se añaden sucesiva y respectivamente la mitad de cada cantidad de reactivos de 1 g de hidrocloreuro de 8-oxa-3-azadibicyclo[3.2.1]octano (6,35 mmol) y 1,78 ml de trietilamina (12,68 mmol). Los tubos se calientan durante 30 minutos a 80°C en una máquina de microondas Biotage. Los medios se vierten en agua y se extraen 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH en DCM en el intervalo de 1% a 10% para dar 1,46 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil]pirrolidina-1-carboxílico.

LC/MS (método F): $M+H^+$ = 668; Tr = 4,37 min

Etapa 4.7: (desprotección)

- 25 1-[4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil]-3-etilurea



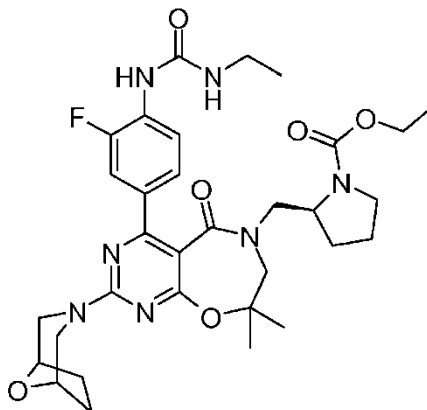
5 Se ponen 1,17 g (1,75 mmol) del compuesto descrito en la etapa 4.6 en 20 ml de DCM. Se añaden gota a gota 4 ml de TFA (51,92 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el medio de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se diluye en DCM y se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar 1,15 g de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-etilurea.

LC/MS (método A): M+H⁺ = 568; Tr = 0,76 min

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (m, 1H); 8,14 (dd, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 6,64 (t, 1H); 4,41 (m, 2H); 4,29 (d, 2H); 3,75 (d, 2H); 3,69-3,43 (m, 3H); 3,21-3,12 (m, 4H); 3,17-3,08 (m, 2H); 1,95-1,69 (m, 8H); 1,51 (m, 1H); 1,39 (d, 6H); 1,11 (t, 3H)

Ejemplo 5:

Síntesis del éster etílico del ácido (S)-2-[4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil]pirrolidina-1-carboxílico



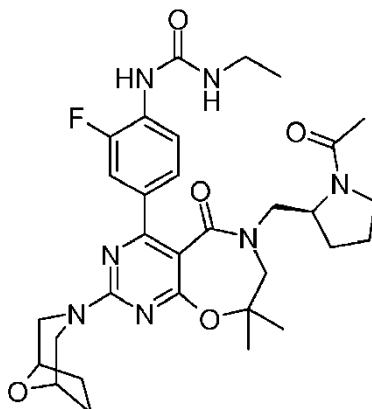
15 Se ponen 400 mg (704,65 μmol) de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-etilurea en 5 ml de DCM. Se añaden sucesivamente 0,15 ml de trietilamina (1,06 mmol) y 5 mg de 4-dimetilaminopiridina (40,93 μmol). La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo a 4°C y se añaden gota a gota 89 μl de cloroformiato de etilo (916,05 μmol).
 20 Se retira el baño de hielo y después de 4 horas, el medio de reacción se vierte en 100 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se extrae, se lava con agua, con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de una mezcla de acetato de etilo/MeOH 5/1 en DCM en el intervalo de 0% a 45%. El sólido obtenido se recoge en Et₂O y se separa por filtración para dar
 25 310 mg de éster etílico del ácido (S)-2-[4-[4-(3-etilureido)-3-fluorofenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-ilmetil]pirrolidina-1-carboxílico.

LC/MS (método A): M+H⁺ = 640; Tr = 1,08 min

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,43 (m, 1 H); 8,15 (m, 1 H); 7,39 (dd, 2H); 7,30 (dd, 1H); 6,63 (c, 1H); 4,40 (m, 2H); 4,08-3,99 (m, 4H); 3,77-3,59 (m, 3H); 3,41-3,31 (m, 3H); 3,17-3,08 (m, 4H); 1,90-1,81 (m, 6H); 1,65 (m, 2H); 1,35 (d, 6H); 1,19 (t, 3H); 1,06 (t, 3H)

Ejemplo 6:

Síntesis de 1-{4-[6-((S)-1-acetilpirrolidin-2-ilmetil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-etilurea



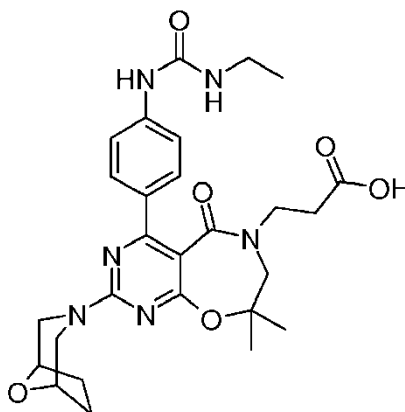
5 Se ponen 400 mg (704,65 μmol) de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-etilurea en 5 ml de DCM. Se añaden sucesivamente gota a gota 0,19 ml de trietilamina (1,41 mmol) y 0,1 ml de anhídrido acético (1,06 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y después con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un
10 gradiente de una mezcla de acetato de etilo/MeOH 5/1 en DCM en el intervalo de 0% a 45%. El sólido obtenido se recoge en Et_2O y se separa por filtración para dar 277 mg de 1-{4-[6-((S)-1-acetilpirrolidin-2-ilmetil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-etilurea.

LC/MS (método A): $\text{M}+\text{H}^+$ = 610; Tr = 0,91 min

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,10-8,04 (m, 2H); 7,41-7,30 (m, 2H); 6,46 (m, 1H); 4,38 (m, 2H); 4,29-4,22 (m, 2H); 3,38 (m, 3H); 3,43 (m, 3H); 3,14-3,10 (m, 5H); 1,97-1,81 (m, 9H); 1,68 (m, 2H); 1,36 (d, 6H); 1,08 (t, 3H)

Ejemplo 7:

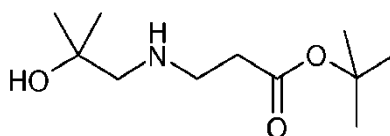
Síntesis del ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico



20

Etapla 7.1: (preparación de un compuesto de fórmula (XI))

Éster terc-butílico del ácido 3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)propiónico

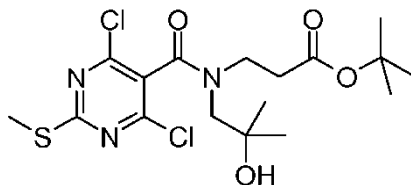


25 Se pone 1 g de 1-aminometilpropan-2-ol (11,22 mmol) en 10 ml de DMF. Se añaden sucesivamente gota a gota 1,58 ml de trietilamina (11,22 mmol) y 1,87 ml de 3-bromopropionato de terc-butilo (11,22 mmol) prediluido en 5 ml de

DMF. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH en DCM de 0% a 20% para dar 2 g de éster terc-butílico del ácido 3-(2-hidroxi-2-metilpropilamino)propiónico.

Etapa 7.2: (que corresponde a la etapa a))

- 5 Éster terc-butílico del ácido 3-[(4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonil)-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]propiónico

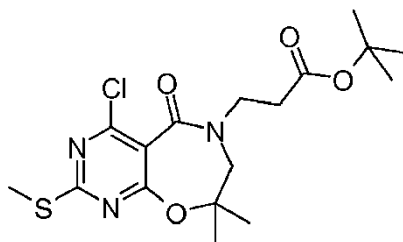


- 10 Se pone 1 g (4,58 mmol) del compuesto descrito en la etapa 7.1 en 5 ml de THF anhidro. Se añaden 0,35 ml de trietilamina (4,58 mmol) y la mezcla se enfría a -70°C en un baño de hielo seco en acetona. Después se añaden gota a gota 1,18 g de cloruro de 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonilo (4,58 mmol) prediluido en 10 ml de THF anhidro. Después de agitar durante 2 horas a -70°C , se añaden 10 ml de agua y el medio de reacción se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca y se concentra hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en DCM en el intervalo de 0% a 10% para dar 1,3 g de éster terc-butílico del ácido 3-[(4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonil)-(2-hidroxi-2-metilpropil) amino]propiónico.

- 15 LC/MS (método F): $\text{M}+\text{H}^+ = 438$; $\text{Tr} = 4,34$ min

Etapa 7.3: (que corresponde a la etapa b))

- Éster terc-butílico del ácido 3-(4-cloro-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il)propiónico

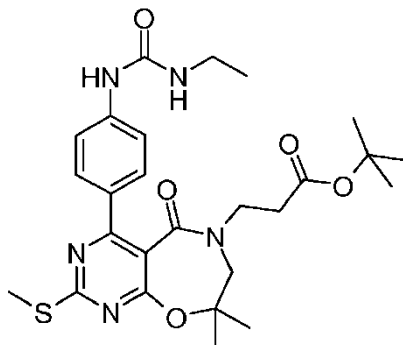


- 20 Se ponen 800 mg (1,82 mmol) del compuesto descrito en la etapa 7.2 en 10 ml de DMSO. Se añaden 0,3 ml de DBU (2,01 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 55°C durante 2 horas. El medio de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en DCM en el intervalo de 0% a 10% para dar 460 mg de éster terc-butílico del ácido 3-(4-cloro-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il)propiónico.

- 25 LC/MS (método F): $\text{M}+\text{H}^+ = 402\text{m}$; $\text{Tr} = 4,32$ min

Etapa 7.4: (que corresponde a la etapa o))

- Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il)propiónico



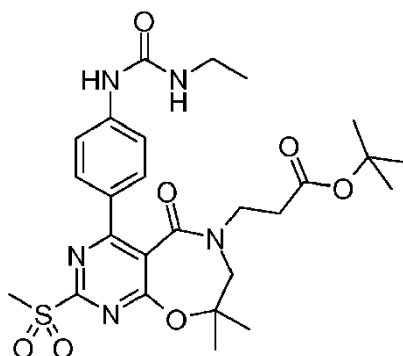
- 30

- 5 Se ponen 410 mg (1,02 mmol) del compuesto descrito en la etapa 7.3 en 15 ml de dioxano en un tubo de microondas de 20 ml. Se añaden sucesivamente 350 mg (1,22 mmol) de 1-etil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]urea y 2,8 ml de solución de Na₂CO₃ 2 N (5,61 mmol). La solución se desgasifica con argón, seguido de la adición de 60 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (51 μmol). El tubo se calienta a 110°C durante 30 minutos en una máquina de microondas Biotage. El medio se vierte en 75 ml de agua y la solución se filtra. El sólido se lava con acetonitrilo y después con pentano para dar 500 mg de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il}propiónico.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 603; Tr = 4,42 min

- 10 Etapa 7.5: (que corresponde a la etapa p))

Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[4-(3-etilureido)fenil]-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il}propiónico

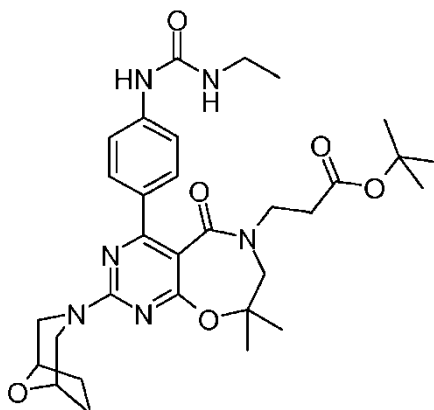


- 15 Se ponen 450 mg (0,85 mmol) del compuesto descrito en la etapa 7.4 y 1,05 g de monoperoxifitalato de magnesio hexahidrato (1,7 mmol) en 6 ml de una mezcla de acetonitrilo/EtOH 2/1. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, los disolventes se separan por evaporación. El residuo se recoge en 20 ml de agua. El producto obtenido se separa por filtración y se lava con acetonitrilo, con pentano y después con Et₂O para dar 410 mg de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[4-(3-etilureido)fenil]-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il}propiónico.

- 20 LC/MS (método F): M+H⁺ = 562; Tr = 3,81 min

Etapa 7.6: (que corresponde a la etapa q))

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico

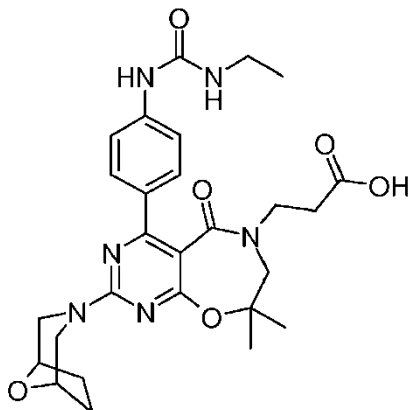


- 25 Se ponen 410 mg (0,73 mmol) del compuesto descrito en la etapa 7.5 en 10 ml de DMSO en un tubo de microondas de 20 ml. Se añaden sucesivamente 345 mg de hidrocloreto de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (2,19 mmol) y 0,6 ml de trietilamina (4,38 mmol). El tubo se calienta a 80°C durante 45 minutos en una máquina de microondas Biotage. El medio se vierte en agua y se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El sólido se lava con acetonitrilo y con pentano para dar 420 mg de éster terc-butílico del ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico.
- 30

LC/MS (método A): $M+H^+$ = 595; Tr = 1,14 min

Etapa 7.7: (desprotección)

Ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico



5

Se ponen 300 mg (0,5 mmol) del compuesto descrito en la etapa 7.6 en 5 ml de DCM. Se añaden lentamente al medio 0,5 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, el disolvente se separa por evaporación y el residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH que contiene amoniaco acuoso al 10% en DCM en el intervalo de 0% a 10%. Se obtienen 130 mg de ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico.

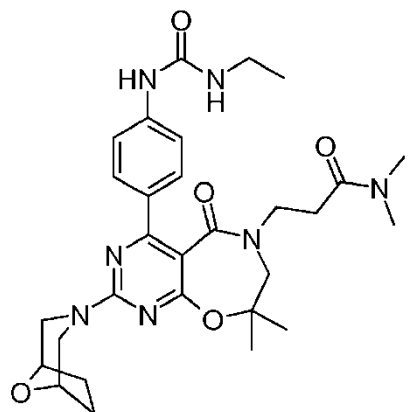
10

LC/MS (método A): $M+H^+$ = 539; Tr = 0,86 min

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,48 (m, 1 H); 8,53 (m, 1 H); 7,45-7,35 (m, 4H); 6,15 (t, 1H); 4,38 (m, 2H); 4,26 (m, 2H); 3,75-3,63 (m, 4H); 3,15-3,03 (m, 4H); 2,55 (t, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,35 (s, 6H); 1,06 (t, 3H)

15 Ejemplo 8:

Síntesis de 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]-N,N-dimetilpropionamida



Se ponen 70 mg (0,13 mmol) de ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico en 3 ml de DCM. Se añaden sucesivamente 0,66 ml de DIEA (0,39 mmol), 12 mg de hidrocloreuro de dimetilamina (0,14 mmol), 21 mg de hidroxibenzotriazol (0,14 mmol) y 27 mg de hidrocloreuro de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (0,14 mmol), con agitación. Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, el DCM se separa por evaporación. El residuo se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y después con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El sólido obtenido se recoge en acetonitrilo, se separa por filtración y se lava con pentano para dar 34 mg de 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]-N,N-dimetilpropionamida.

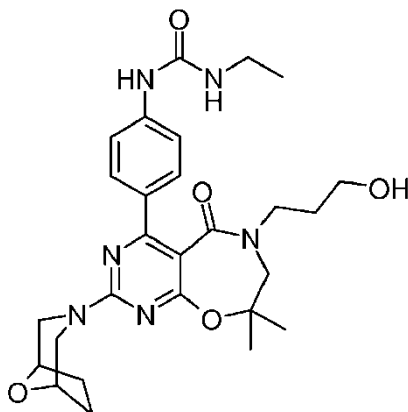
25

LC/MS (método A): $M+H^+$ = 566; Tr = 0,86 min

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,64 (m, 1H); 7,38 (m, 4H); 6,15 (t, 1H); 4,40 (m, 2H); 4,23 (m, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,66 (m, 2H); 3,15-3,05 (m, 4H); 3,01 (s, 3H); 2,88 (s, 3H); 2,68 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,34 (s, 6H); 1,05 (t, 3H)

Ejemplo 9:

- 5 Síntesis de 1-etil-3-{4-[6-(3-hidroxiopropil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea



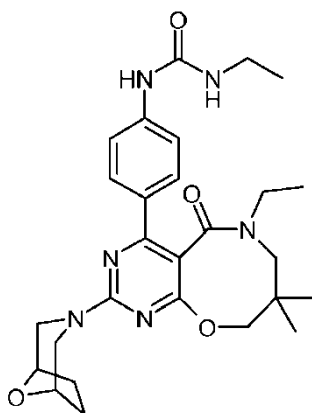
- 10 Se ponen 13 mg de hidruro de litio y aluminio (0,34 mmol) en 5 ml de THF anhidro. Se añaden gota a gota 90 mg (0,17 mmol) de ácido 3-[4-[4-(3-etilureido)fenil]-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-7,8-dihidro-5H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-6-il]propiónico en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se calienta a 66°C durante 18 horas. Se añaden 72 mg de hidruro de litio y aluminio (1,89 mmol) y la mezcla se calienta durante 24 horas adicionales a 66°C. Después el medio se enfría en un baño de hielo-agua a 4°C y se hace básico con solución acuosa saturada de Na_2SO_4 . Se añade acetato de etilo y la mezcla se filtra a través de Celite, se lava con acetato de etilo y se concentra. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH que contiene amoníaco acuoso al 10% DCM en el intervalo de 0% a 10%. El sólido se lava con acetonitrilo y después con pentano para dar 22 mg de 1-etil-3-{4-[6-(3-hidroxiopropil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea.

LC/MS (método A): $\text{M}+\text{H}^+$ = 525; Tr = 0,82 min

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,29 (m, 1 H); 7,44-7,34 (m, 4H); 5,95 (t, 1 H); 4,38 (m, 2H); 4,27 (d, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,58-3,52 (m, 4H); 3,15-3,09 (m, 5H); 1,83-1,66 (m, 6H); 1,36 (s, 6H); 1,07 (t, 3H)

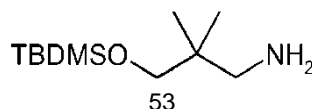
Ejemplo 10:

Síntesis de 1-etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il]fenil}urea



- 25 Etapa 10.1:

3-(terc-Butildimetilsilaniloxi)-2,2-dimetilpropilamina



Se ponen 2 g de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (19,39 mmol) en 40 ml de DCM. Se añaden 2,56 g de imidazol (38,77 mmol) y la solución se enfría a +4°C en un baño de hielo, seguido de la adición gota a gota de 3,36 ml de terc-butil(cloro)dimetilsilano (19,39 mmol). El medio se agita durante 30 minutos a +4°C, y después se retira el baño de hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después el medio se lava con agua, y después con salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar 4,02 g de 3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2,2-dimetilpropilamina.

Etapa 10.2: (preparación de un compuesto de fórmula (XI) cuya función hidroxilo está protegida)

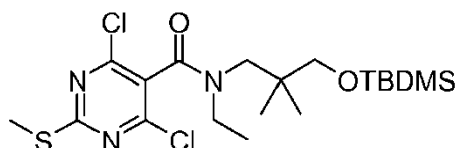
[3-(terc-Butildimetilsilaniloxi)-2,2-dimetilpropil]etilamina



10 Se ponen 4,02 g (18,49 mmol) del compuesto descrito en la etapa 10.1 en 40 ml de THF anhidro. Se añaden en porciones 0,81 g de hidruro sódico (20,34 mmol). Después de 30 minutos, se añaden 1,63 ml de yodoetano (20,34 mmol) y la mezcla se calienta a 55°C durante 18 horas. El medio de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar 4,47 g de [3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2,2-dimetilpropil]etilamina.

15 Etapa 10.3: (que corresponde a la etapa a), con el grupo funcional hidroxilo protegido)

[3-(terc-Butildimetilsilaniloxi)-2,2-dimetilpropil]etilamida del ácido 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxílico

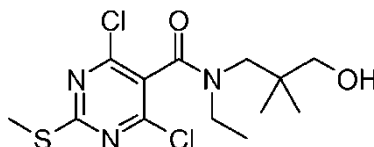


20 Se ponen 4,47 g (18,21 mmol) del compuesto descrito en la etapa 10.2 en 400 ml de THF. Se añaden 7,57 ml de trietilamina (5,53 mmol) y la mezcla se enfría a -70°C en un baño de hielo seco en acetona. Después se añaden gota a gota 4,69 g de cloruro de 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonilo (18,21 mmol) previamente diluido en 20 ml de THF anhidro. Después de agitar durante 4 horas a -70°C, se añade solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y el medio de reacción se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetonitrilo y se filtra. El filtrado se evapora para dar 4,1 g de [3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2,2-dimetilpropil]etilamida del ácido 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxílico.

25 LC/MS (método F): M+H⁺ = 466; Tr = 5,77 min

Etapa 10.4: (desprotección del grupo funcional alcohol)

Etil(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida del ácido 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxílico

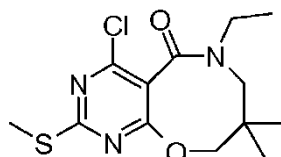


30 Se ponen 4,1 g (8,79 mmol) del compuesto descrito en la etapa 10.3 en 40 ml de MeOH. Se añaden 1,83 ml de ácido clorhídrico 12 N (21,98 mmol). Después de 18 horas, el MeOH se separa por evaporación. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar 3,1 g de etil(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida del ácido 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxílico.

LC/MS (método F): M+H⁺ = 352; Tr = 4,08 min

35 Etapa 10.5: (que corresponde a la etapa b))

4-Cloro-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-6,7,8,9-tetrahidro-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-5-ona



Se ponen 2,95 g (8,37 mmol) del compuesto descrito en la etapa 10.4 en 55 ml de DMSO con agitación. Se añaden 1,38 ml de DBU (9,21 mmol). El medio de reacción se agita durante 3 horas a 55°C, y después se añaden 40 ml de hielo-agua. El medio se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y después se filtra. La solución se evapora hasta sequedad. Después el residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en DCM en el intervalo de 0% a 10%. Se obtienen 1,18 g de 4-cloro-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-6,7,8,9-tetrahidro-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-5-ona.

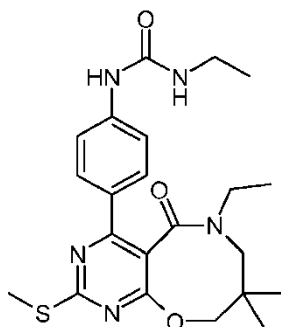
5

LC/MS (método F): M+H⁺ = 316; Tr = 3,91 min

Etapa 10.6: (que corresponde a la etapa o))

1-Etil-3-[4-(6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il)fenil]urea

10



Se ponen 0,3 g (0,95 mmol) del compuesto descrito en la etapa 10.5 en 8 ml de dioxano en un tubo de microondas de 20 ml. Se añaden sucesivamente 330 mg (1,14 mmol) de 1-etil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]urea y 2,61 ml de solución de Na₂CO₃ 2 N (5,22 mmol). La solución se desgasifica con argón, seguido de la adición de 55 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (50 μmol). El tubo se calienta a 110°C durante 30 minutos en una máquina de microondas Biotage. El medio se vierte en agua y se filtra para dar 330 mg de 1-etil-3-[4-(6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il)fenil]urea.

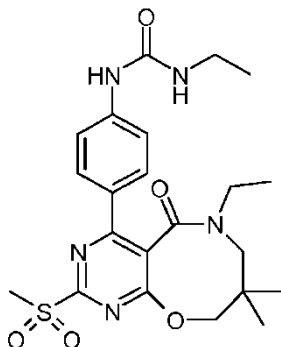
15

LC/MS (método F): M+H⁺ = 444; Tr = 3,70 min

Etapa 10.7: (que corresponde a la etapa p))

1-Etil-3-[4-(6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il)fenil]urea

20



Se ponen 0,292 g (0,66 mmol) del compuesto descrito en la etapa 10.6 y 0,65 g de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (1,32 mmol) en 20 ml de una mezcla de acetonitrilo/EtOH 2/1. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, los disolventes se separan por evaporación. El residuo se recoge en agua. El producto obtenido se separa por filtración y se lava dos veces con agua para dar 0,25 g de 1-etil-3-[4-(6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il)fenil] urea.

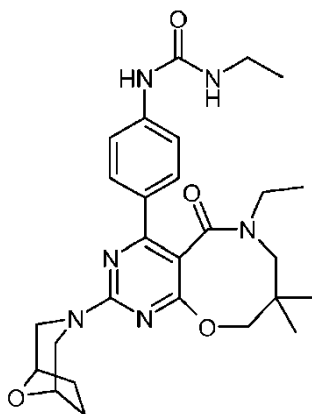
25

LC/MS (método F): M+H⁺ = 476; Tr = 3,34 min

Etapa 10.8: (que corresponde a la etapa q))

1-Etil-3-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il]fenil]urea

30



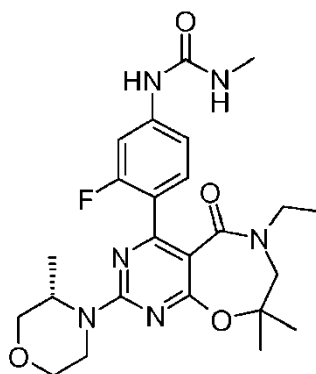
Se ponen 410 mg (0,26 mmol) del compuesto descrito en la etapa 10.7 en 7 ml de DMSO en un tubo de microondas de 20 ml. Se añaden sucesivamente 118 mg de hidrocloreto de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,79 mmol) y 0,22 ml de trietilamina (1,58 mmol). El tubo se calienta a 100°C durante 1 hora 30 minutos en una máquina de microondas Biotage. El medio se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de MeOH que contiene amoniaco acuoso al 10% en DCM para dar 48 mg de 1-etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-oxa-1,3,6-triazabenzocicloocten-4-il]fenil}urea.

10 LC/MS (método A): M+H⁺ = 509; Tr = 0,96 min

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,60 (m, 1H); 7,36 (m, 4H); 6,13 (t, 1H); 4,39-3,92 (m, 5H); 3,72-3,62 (m, 2H); 3,14-3,03 (m, 5H); 2,93 (m, 1H); 1,81-1,61 (m, 5H); 1,1-1,03 (m, 9H); 0,93 (m, 3H)

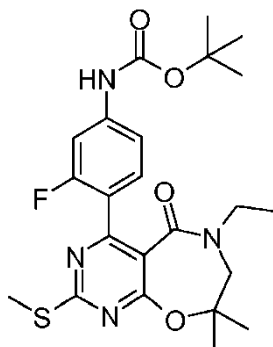
Ejemplo 11:

15 Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-metilurea



Etapa 11.1: (que corresponde a la etapa c))

Éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-3-fluorofenil]carbámico

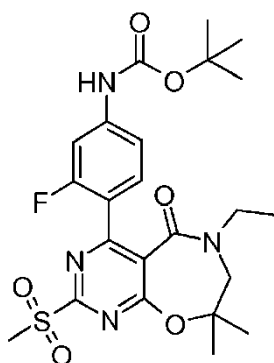


5 1,77 g (5,85 mmol) de 4-cloro-6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona, 2,27 g (6,73 mmol) de éster terc-butílico del ácido [3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]carbámico y 14,63 ml de una solución 2 M de Na₂CO₃ en 35 ml dioxano se mezclan entre sí, seguido de desgasificación 5 veces con argón. Se añaden 339 mg (293 μmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla se desgasifica 3 veces más con argón y después se calienta a 90°C durante 2 horas 30 minutos. La mezcla resultante se deja enfriar. Se vierte en agua. El producto se separa por filtración, se lava con agua, se disuelve en DCM, se seca y se concentra. Se recoge en Et₂O, y la mezcla se agita, se filtra y se seca. Se recuperan 2,94 g de éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-3-fluorofenil]carbámico.

10 LC/MS (método E): M+H⁺ = 477; Tr = 2,60 min

Etapa 11.2: (que corresponde a la etapa d))

Éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-3-fluorofenil]carbámico

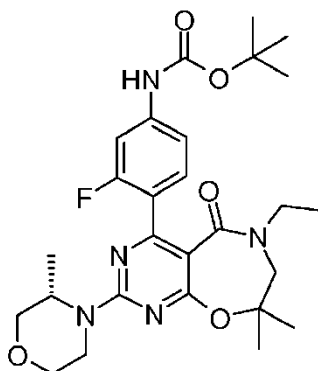


15 Se suspenden 2,79 g (5,85 mmol) del compuesto descrito en la etapa 11.1 en 30 ml de acetonitrilo y 10 ml de EtOH, seguido de la adición de 7,23 g de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato (11,70 mmol). La mezcla se agita a 60°C durante 2 horas y después se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade 1 equivalente de monoperoxifalato de magnesio hexahidrato. La mezcla se calienta a 60°C durante 2 horas. Se deja enfriar, se diluye con agua, se agita durante 10 min y después se filtra. El producto se lava con agua, se disuelve en DCM, se seca y se concentra para dar 3,05 g de éster terc-butílico del ácido [4-(6-etil-2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)-3-fluorofenil]carbámico.

20 LC/MS (método E): M+H⁺ = 509; Tr = 2,20 min

Etapa 11.3: (que corresponde a la etapa e))

25 Éster terc-butílico del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}carbámico

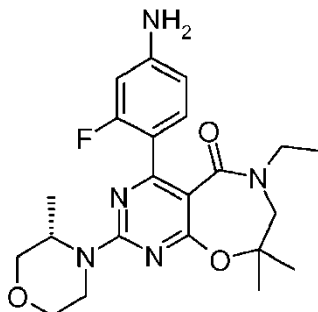


30 A 1,02 g (2,0 mmol) del compuesto descrito en la etapa 11.2 suspendidos en 5 ml de dioxano anhidro en atmósfera de argón se añaden 2,02 g (20 mmol) de (S)-3-metilmorfolina, seguido de calentamiento a 95°C durante 3 horas. La mezcla se deja enfriar y se concentra parcialmente, se añade agua y la mezcla resultante después se filtra. El residuo se recoge en DCM y la solución se seca y se concentra. El sólido obtenido (1 g) se usa sin purificación en la siguiente etapa.

LC/MS (método E): M+H⁺ = 530; Tr = 2,64 min

Etapa 11.4: (que corresponde a la etapa l))

4-(4-Amino-2-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

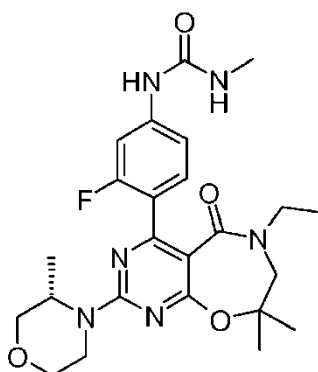


- 5 El compuesto descrito en la etapa 11.3 se suspende en 5 ml de DCM y se añaden 500 μ l de agua. Se añaden 10 ml de TFA. La mezcla se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentra, se recoge en una mezcla de DCM/agua y se hace básica con K_2CO_3 . Las fases se separan dejándolas reposar y la fase orgánica se seca y se concentra. El sólido se recoge en Et_2O . El producto se agita, se separa por filtración y se
10 seca al aire para dar 690 mg de 4-(4-amino-2-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 430; Tr = 2,04 min

Etapa 11.5: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-metilurea



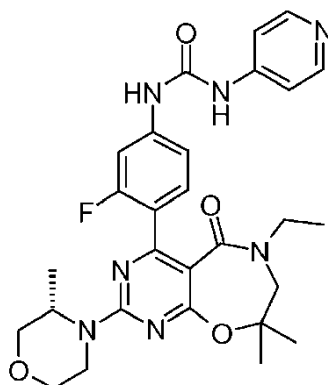
- 15 Se suspenden 200 mg (466 μ mol) del compuesto descrito en la etapa 11.4 en 5 ml de dioxano anhidro en atmósfera de argón. La mezcla se calienta para disolver la suspensión. La mezcla resultante se deja enfriar y se añaden 123 μ l (699 μ mol) de DIEA, seguido de 368 μ l (699 μ mol) de una solución de fosgeno 1,9 M en tolueno, después de lo cual la mezcla se calienta a 50°C durante 30 minutos. Se deja enfriar y se añaden 1,63 ml de metilamina 2 M en THF
20 (3,26 mmol). La mezcla resultante se hace reaccionar durante la noche. Se vierte en agua y se filtra. El producto se disuelve en DCM, se seca sobre Na_2SO_4 y después se concentra a presión reducida. El producto resultante se recoge en Et_2O , se agita, se separa por filtración y se seca para dar 191 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-metilurea.

LC/MS (método C): $M+H^+$ = 487; Tr = 0,64 min

- 25 RMN 1H (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,95 (s, 1H); 7,49 (d, 1 H); 7,45 (d, 1H); 7,05 (d, 1 H); 6,17 (s, 1 H); 4,63 (s, 1 H); 4,29 (d, 1 H); 3,90 (dd, 1 H); 3,70 (d, 1 H); 3,57 (dd, 1 H); 3,52 (s, 2H); 3,36-3,50 (s a, 3H); 3,18 (s a, 1 H); 2,65 (d, 3H); 1,35 (d, 6H); 1,21 (d, 3H); 1,08 (t, 3H)

Ejemplo 12:

- 30 Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))



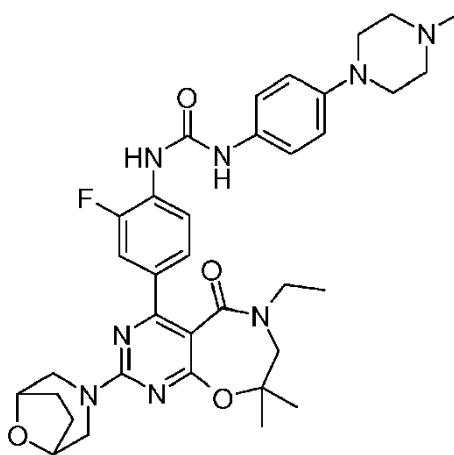
Se suspenden 150 mg (394 μmol) de 4-(4-amino-2-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona en 4 ml dioxano anhidro en atmósfera de argón. Se añaden 92 μl (524 μmol) de DIEA, seguido de 276 μl de una solución de fosgeno 1,9 M en tolueno, después de lo cual la mezcla se calienta a 50°C durante 30 minutos. La mezcla resultante se deja enfriar, seguido de la adición de 202 mg (2,10 mmol) de 4-aminopiridina disuelta en 2 ml de DMF anhidra. La mezcla resultante se hace reaccionar durante 3 horas. Se vierte en agua, se agita, se filtra y se lava con agua. El producto se disuelve en DCM, se seca sobre Na_2SO_4 y después se concentra a presión reducida. Se recoge en Et_2O , y la mezcla se agita y se filtra. El producto se disuelve en 5 ml de DCM con una pequeña cantidad de MeOH, y se añaden 20 ml de acetato de etilo. El producto se pone en un frigorífico y después el sólido se separa por filtración para dar 146 mg de 1-(4-([6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil)-3-piridin-4-il)urea.

LC/MS (método C): $\text{M}+\text{H}^+$ = 550; Tr = 0,57 min

RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,30 (s, 2H); 8,38 (d, 2H); 7,57 (t, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,17 (dd, 1H); 4,64 (s, 1H); 4,30 (d, 1H); 3,91 (dd, 1H); 3,71 (d, 1H); 3,58 (dd, 1H); 3,54 (s, 2H); 3,39-3,53 (m, 3H); 3,19 (dt, 1H); 1,36 (d, 6H); 1,22 (d, 3H); 1,09 (t, 3H)

Ejemplo 13:

Síntesis de 1-(4-([6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea (que corresponde a la etapa m) (etapas m2-1) y m2-2))



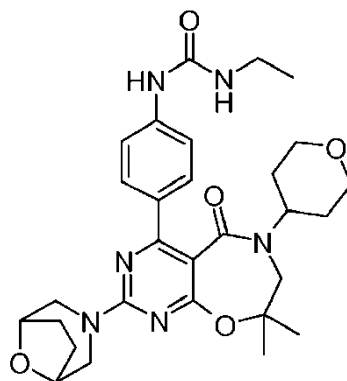
Se disuelven 136,5 mg (460 μmol) de trifosgeno en 2 ml de DCM. Se añade una mezcla de 90,7 mg (460 μmol) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina y 389 μl (2,76 mmol) de trietilamina en 3 ml de DCM en una sola porción. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 100 mg (226,5 μmol) de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona. La mezcla resultante se hace reaccionar durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye en 50 ml de DCM y la fase orgánica se lava dos veces con 20 ml de solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH/DCM (0/100 v/v) hasta (10/90 v/v) para dar 75 mg de un polvo blanco. El polvo obtenido se lava de nuevo con 2 ml de MeOH y después 2 ml de acetato de etilo. El producto resultante se seca. Se recuperan 68 mg de 1-(4-([6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil)-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea.

LC/MS (método C): $M+H^+$ = 659; Tr = 0,53 min

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,91 (1H); 8,67 (s, 1H); 8,19 (t, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,30 (t, 3H); 6,91 (d, 2H); 4,43 (s, 2H); 4,1-4,3 (s a, 2H); 3,70 (s, 2H); 3,4-3,6 (s a, 2H); 3,11 (d, 2H); 3,06 (t, 4H); 2,46 (t, 4H); 2,22 (s, 3H); 1,8-1,9 (s a, 2H); 1,6-1,7 (s a, 2H); 1,36 (s, 6H); 1,17 (t, 3H)

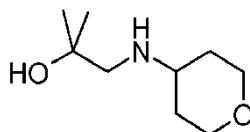
5 Ejemplo 14:

Síntesis de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-etilurea



Etapa 14.1: (preparación de un compuesto de fórmula (XI))

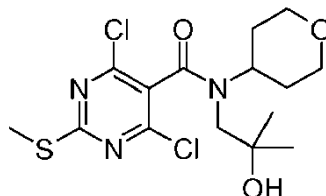
10 2-Metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)propan-2-ol



Se disuelven 2,75 g de 1-amino-2-metilpropan-2-ol en 20 ml de MeOH. Se añaden gota a gota 1,71 ml de ácido acético glacial en atmósfera inerte. Se añaden 2 g de tetrahidropiran-4-ona en 10 ml de MeOH, la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añaden 1,98 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla resultante se agita en una atmósfera inerte durante 15 horas. El medio de reacción se vierte en solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos y después se extrae 4 veces con 100 ml de DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora sin calentar. El MeOH contenido en la fase acuosa se separa por evaporación y la operación de extracción, secado, filtración y evaporación se repite 3 veces. Se recuperan en total 2,8 g de 2-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)propan-2-ol.

20 Etapa 14.2 (que corresponde a la etapa a))

(2-Hidroxi-2-metilpropil)(tetrahidropiran-4-il)amida del ácido 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carboxílico

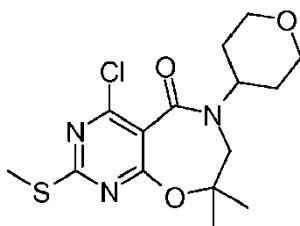


Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1.2 partiendo del cloruro de 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonilo y el compuesto descrito en la etapa 14.1.

25 LC/MS (método E): $M+H^+$ = 395; Tr = 2,13 min

Etapa 14.3: (que corresponde a la etapa b))

4-Cloro-8,8-dimetil-2-metilsulfanil-6-(tetrahidropiran-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

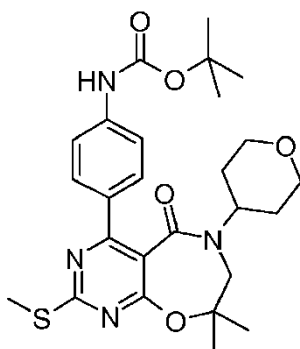


Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1.3 partiendo del compuesto descrito en la etapa 14.2.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 360; Tr = 1,90 min

5 Etapa 14.4: (que corresponde a la etapa c))

Éster terc-butílico del ácido {4-[8,8-dimetil-2-metilsulfanil-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico

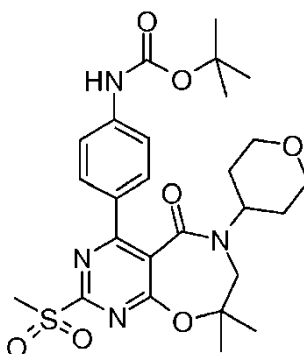


10 Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1.4 partiendo del compuesto descrito en la etapa 14.3 y el éster terc-butílico del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]carbámico.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 515; Tr = 2,44 min

Etapa 14.5: (que corresponde a la etapa d))

15 Éster terc-butílico del ácido {4-[2-metanosulfonil-8,8-dimetil-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico

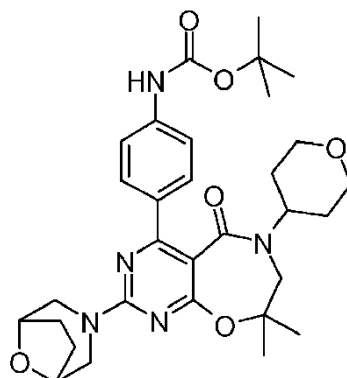


Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1.5 partiendo del compuesto descrito en la etapa 14.4.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 547; Tr = 2,03 min

20 Etapa 14.6: (que corresponde a la etapa e))

Éster terc-butílico del ácido {4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico

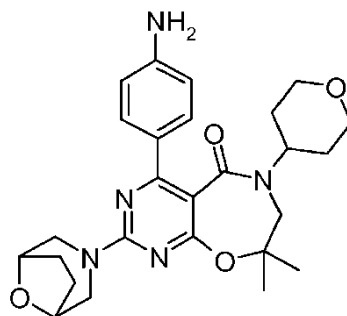


Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1.6 partiendo del compuesto descrito en la etapa 14.5 y 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 580; Tr = 2,43 min

5 Etapa 14.7: (que corresponde a la etapa l))

4-(4-Aminofenil)-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-6-(tetrahidropiran-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

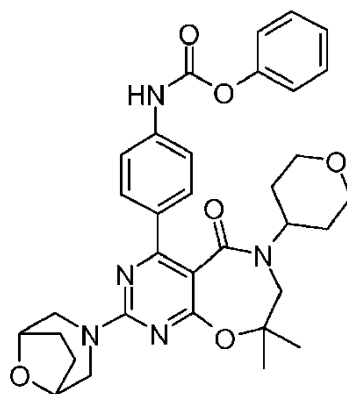


10 Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1.7 partiendo del compuesto descrito en la etapa 14.6.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 480; Tr = 1,74 min

Etapa 14.8: (que corresponde a la etapa m) (etapa m3-1))

Éster fenílico del ácido {4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico



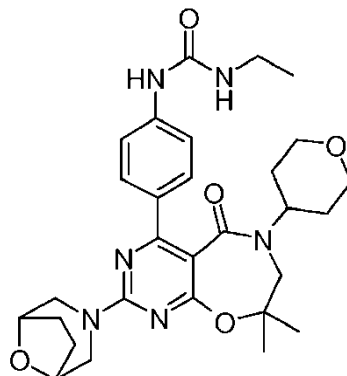
15 Se suspenden 200 mg (417 μ mol) del compuesto descrito en la etapa 14.7 en THF, y se añaden 152 μ l (917,5 μ mol) de DIEA, seguido de la adición de 66 mg (417 μ mol) de cloroformiato de fenilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido se separa por filtración, se lava con MeOH y se seca. Se recuperan 171 mg del éster de fenilo del ácido {4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico.

20

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 600; Tr = 2,40 min

Etapa 14.9: (que corresponde a la etapa m) (etapa m3-2))

1-{4-[8,8-Dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-etilurea



5

Se ponen 100 mg (166,8 μ mol) del compuesto descrito en la etapa 14.8 suspendidos en 2 ml de DMF en un reactor de microondas, y se añade 1 ml de una solución de etilamina 2 M (2,0 mmol) en THF. La mezcla se calienta en una máquina de microondas Biotage durante 1 hora a 100°C. Los disolventes y el exceso de etilamina se separan por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH/DCM de (0/100 v/v) hasta (5/95 v/v) para dar 66 mg de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-etilurea.

10

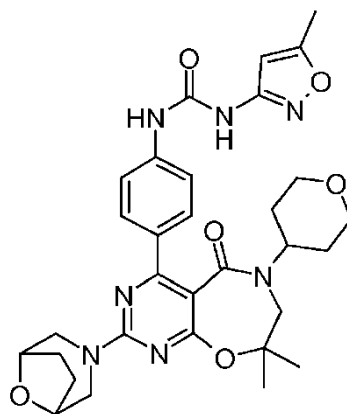
LC/MS (método C): $M+H^+$ = 551; Tr = 0,61 min

RMN 1 H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,61 (s, 1H); 7,38 (dd, 4H); 6,14 (t, 1H); 4,41 (m, 4H); 4,0-4,3 (s a, 1H); 3,95 (dd, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,38 (t, 2H); 3,09-3,14 (m, 4H); 1,85-1,94 (m, 2H); 1,78-1,84 (m, 2H); 1,60-1,70 (m, 4H); 1,34 (s, 6H); 1,07 (t, 3H)

15

Ejemplo 15: (que corresponde a la etapa m) (etapa m3-2))

Síntesis de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea



20 Se ponen 50 mg (83,38 μ mol) del éster de fenilo del ácido {4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico en un reactor de microondas y se añaden 25 mg (0,25 mmol) de 5-metilisoxazol-3-ilamina. Se añaden 2 ml de DMF y 1 ml de THF. La mezcla de reacción se calienta en una máquina de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Se añaden 100 mg (1,0 mmol) de 5-metilisoxazol-3-ilamina y la mezcla se calienta durante 2 horas a 110°C. Se añaden 300 mg (3 mmol) adicionales de 5-metilisoxazol-3-ilamina y la mezcla se calienta durante 2 horas a 110°C. Los disolventes se separan por evaporación. El residuo se recoge en agua y el material insoluble se separa por filtración, se lava tres veces con agua, se recoge en MeOH/DCM y se seca. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH/DCM de (0/100 v/v) hasta (5/95 v/v) para dar 6 mg de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea.

25

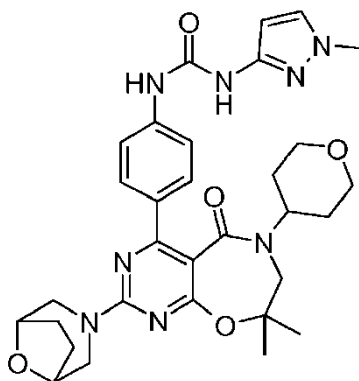
30

LC/MS (método C): $M+H^+$ = 604; Tr = 0,68 min

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,52 (s, 1 H); 9,03 (s, 1 H); 7,44 (dd, 4H); 6,55 (s, 1 H); 4,41 (m, 4H); 4,0-4,3 (s a, 1 H); 3,95 (dd, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,38 (t, 2H); 3,11 (d, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,85-1,94 (m, 2H); 1,78-1,84 (m, 2H); 1,60-1,70 (m, 4H); 1,36 (s, 6H)

5 Ejemplo 16: (que corresponde a la etapa m) (etapa m3-2))

Síntesis de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea



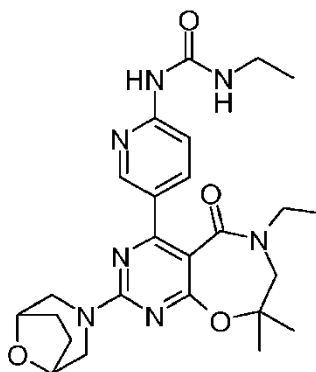
10 Se ponen 50 mg (83,4 μ mol) del éster de fenilo del ácido {4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico en un reactor de microondas y se añaden 25 mg (26 μ mol) de 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina. Se añaden 1 ml de DMF y 2 ml de THF. El reactor se calienta en una máquina de microondas Biotage durante 30 minutos a 100°C. Se añaden 100 mg (100 μ mol) de 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina y la mezcla se calienta durante 2 horas a 110°C. Los disolventes se separan por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de MeOH/DCM de (0/100 v/v) hasta (5/95 v/v) para dar un sólido, que después se lava con agua y se seca. Se recuperan 23 mg de 1-{4-[8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-6-(tetrahidropiran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea.

LC/MS (método C): $M+H^+$ = 603; Tr = 0,63 min

20 RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,12 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,44 (dd, 4H); 6,24 (s, 1 H); 4,41 (m, 4H); 4,0-4,3 (s a, 1 H); 3,95 (dd, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,61 (s, 2H); 3,38 (t, 2H); 3,11 (d, 2H); 1,85-1,94 (m, 2H); 1,78-1,84 (m, 2H); 1,60-1,70 (m, 4H); 1,36 (s, 6H)

Ejemplo 17:

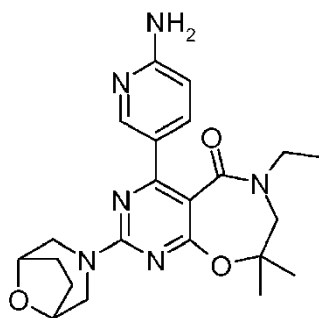
Síntesis de 1-etil-3-{5-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]piridin-2-il}urea



25

Etapa 17.1: (que corresponde a la etapa k)

4-(6-Aminopiridin-3-il)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

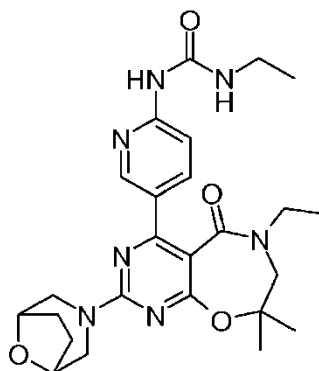


5 Se disuelven 170 mg (353,83 μmol) del éster de 6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico y 90,16 mg (389,21 μmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en 3 ml de agua. La solución se purga con argón. Finalmente, se añaden 150,21 mg (707,66 μmol) de fosfato tripotásico y 1 ml de agua. La solución se purga con argón. Finalmente, se añaden 24,84 mg (35,38 μmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y la mezcla se calienta en una máquina de microondas Biotage durante 15 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se diluye en acetato de etilo y se lava con agua y después con solución saturada de NaCl. El precipitado presente en la fase orgánica se separa por filtración para dar 120 mg de 4-(6-aminopiridin-3-il)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 6,37-6,45 (m, 3H); 6,37-6,45 (m, 3H); 4,06-4,46 (s a, 4H); (s a, 4H); 3,42-3,68 (s a, 4H); 3,03-3,13 (s a, 2H); 1,73-1,86 (s a, 2H); 1,60-1,69 (s a, 2H); 1,33 (s a, 6H); 1,14 (t, 3H)

Etapa 17.2: (que corresponde a la etapa m) (etapas m3-1) y m3-2))

15 1-Etil-3-{5-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]piridin-2-il}urea



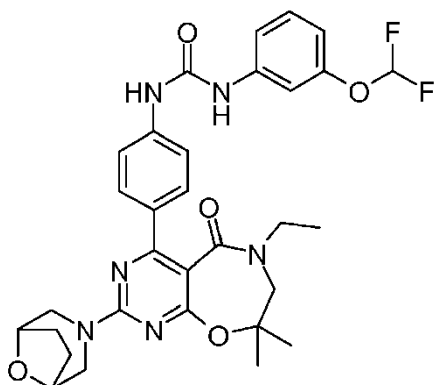
20 Se ponen 100 mg (235,57 μmol) del compuesto descrito en la etapa 17,1, 30,52 μl (235,57 μmol) de clorofornio de fenilo y 90,52 μl (518,26 μmol) de DIEA en 2,5 ml de THF en un tubo de microondas. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 235,57 μl (471,15 μmol) de etilamina 2 N en THF y la mezcla se calienta durante 1 hora a 100°C en una máquina de microondas Biotage. El medio de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (95/5 v/v) para dar 56 mg de 1-etil-3-{5-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]piridin-2-il}urea.

25 LC/MS (método C): $M+H^+$ = 496; Tr = 0,59 min

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,39 (s, 1H); 8,34 (d, 1H); 7,92 (s a, 1H); 7,79 (dd, 1 H); 7,41 (d, 1 H); 4,05-4,46 (s a, 4H); 3,69 (s a, 2H); 3,51 (s a, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,10 (s a, 2H); 1,82 (s a, 2H); 1,65 (s a, 2 H); 1,35 (s a, 6 H); 1,05-1,18 (m, 6 H)

Ejemplo 18: (que corresponde a la etapa m) (etapas m4-1) y m4-2))

30 Síntesis de 1-(3-difluorometoxifenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea



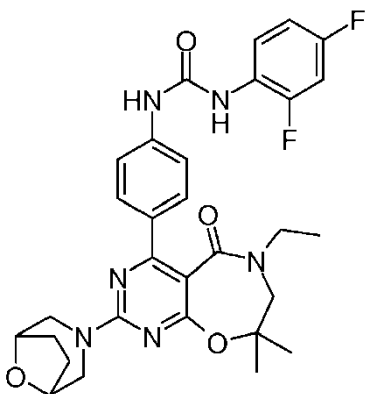
Se añaden 96,84 mg de 3-difluorometoxifenilamina (590,31 μmol), 206,20 μl de DIEA (1,18 mmol) y 30,81 μl de cloroformiato de fenilo (237,83 μmol) a 4 ml de THF en un tubo de microondas. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añaden 250 mg de 4-(4-aminofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona (590,31 μmol) y la mezcla resultante se calienta durante 1 hora a 120°C en una máquina de microondas Biotage. El medio de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (98/2 v/v) para dar 180 mg de 1-(3-(4-(4-aminofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil)urea.

10 LC/MS (método C): $M+H^+$ = 609; Tr = 0,81 min

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,23 (s a, 2H); 7,44-7,52 (s a, 5H); 7,27-7,36 (m, 1H); 6,92-7,25 (m, 2H); 6,73-6,81 (m, 1H); 4,41 (s a, 2H); 3,95-4,36 (s a, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,37-3,63 (s a, 2H); 3,10 (m, 2H); 1,82 (s a, 2H); 1,65 (s a, 2H); 1,35 (s a, 6H); 1,15 (t, 3H)

Ejemplo 19: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

15 Síntesis de 1-(2,4-difluorofenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea



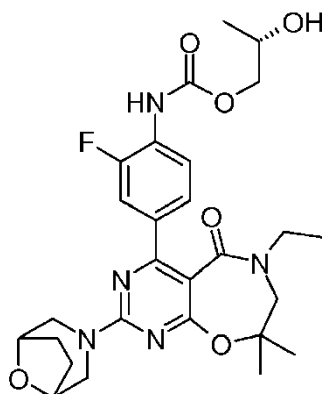
A una solución de 350,35 mg (1,18 mmol) de trifosgeno en 6 ml de DCM se añade en una sola porción, una suspensión de 500 mg (1,18 mmol) de 4-(4-aminofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona y 987,33 μl (7,08 mmol) de trietilamina en 6 ml de DCM. La mezcla resultante se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 607,12 μl (5,90 mmol) de 2,4-difluoroanilina. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava dos veces con MeOH y se seca a presión reducida para dar 575 mg de 1-(2,4-difluorofenil)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea.

25 LC/MS (método C): $M+H^+$ = 579; Tr = 0,80 min

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,22 (s a, 1H); 8,56 (s a, 1H); 8,08 (dt, 1H); 7,42-7,52 (m, 4H); 7,33 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 4,41 (s a, 2H); 4,11 (c, 2H); 3,67 (s a, 2H); 3,40-3,62 (s a, 2H); 3,10 (s a, 2H); 1,82 (s a, 2H); 1,65 (s a, 2H); 1,35 (s a, 6H); 1,15 (t, 3H)

Ejemplo 20: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

30 Éster de (S)-2-hidroxipropilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico



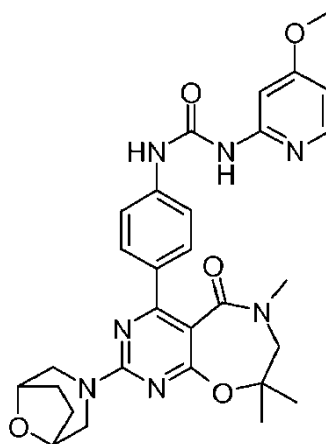
Una mezcla de 134,43 mg (0,45 mmol) de trifosgeno, 200 mg (0,45 mmol) de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona y 275,04 mg (2,72 mmol) de trietilamina en 50 ml de DCM se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden 134 mg (1,81 mmol) de (S)-propano-1,2-diol y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se hidroliza con 5 ml de agua y después se evapora a presión reducida. El producto precipita por adición de acetato de etilo/agua. El producto se separa por filtración y se seca a vacío para dar 120 mg del éster de (S)-2-hidroxipropilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}carbámico.

10 LC/MS (método C): $M+H^+$ = 544; Tr = 0,64 min

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,45 (s a, 1H); 7,7 (t, 1 H); 7,32 (t, 2H); 4,8 (d, 1 H); 4,42 (s a, 2H); 4,3 (m, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,87 (m, 1 H); 3,7 (s a, 2H); 3,5 (s a, 2H); 3,09 (s a, 1H); 1,82 (s a, 1H); 1,66 (s a, 1H); 1,35 (s a, 6H); 1,12 (t, 3H); 1,1 (t, 3H)

Ejemplo 21: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

15 Síntesis de 1-(4-metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea



Se añaden 210 mg (0,51 mmol) de 4-(4-aminofenil)-6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona y 314,5 mg (3 mmol) de trietilamina a 3 ml de DCM. Después esta mezcla se añade en atmósfera de nitrógeno a una solución que contiene 152,2 mg (0,51 mmol) de trifosgeno en 3 ml de DCM. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añaden 268,1 mg (2 mmol) de 2-amino-4-metoxipiridina. Esta mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se extrae con DCM, se lava una vez con agua y después con solución saturada de NaCl, y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . La fase resultante se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (100/4 v/v). Después el sólido obtenido se recoge en una mezcla de DCM/MeOH/pentano, se separa por filtración y se seca para dar 85 mg de 1-(4-metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea.

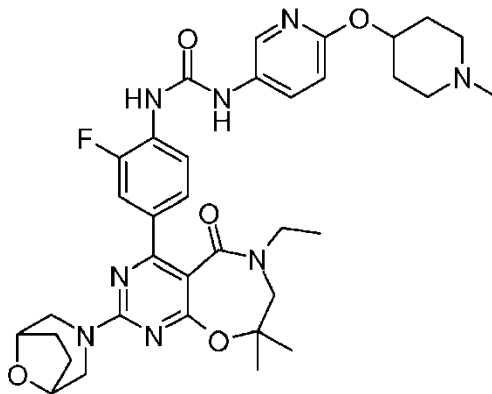
LC/MS (método C): $M+H^+$ = 560; Tr = 0,55 min

30 RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,42 (s, 1 H); 8,11 (d, 1 H); 7,50-7,54 (m, 4H); 7,10 (s, 1H); 6,64 (d, 1H); 4,41

(s, 2H); 4,10-4,40 (s a, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 3,07-3,13 (m, 5H); 1,80-1,84 (m, 2H); 1,62-1,68 (m, 2H); 1,35 (s, 6H)

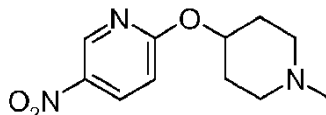
Ejemplo 22:

5 Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il]urea



Etapa 22.1:

2-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina

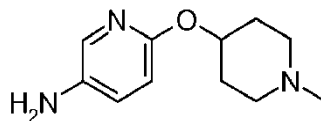


10 Se ponen 557 mg de NaH (14 mmol) suspendidos en 10 ml de THF en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría a 0°C y se añade gota a gota una solución de 1,5 g (9,3 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina y 1,28 g (11,1 mmol) de 4-hidroxi-1-metilpiperidina en 15 ml de THF. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de hidrolizar el exceso de NaH, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua y después con solución saturada de NaCl. Después se seca sobre Na₂SO₄ y se
15 filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta 100/4 v/v) para dar 1,1 g de 2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina.

LC/MS (método E): M+H⁺ = 238; Tr = 0,79 min

Etapa 22.2:

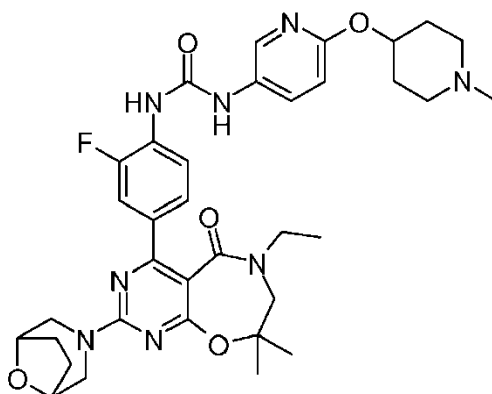
6-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilamina



20 Se disuelven 1,05 g del compuesto obtenido en la etapa 20.1 en 90 ml de MeOH y después se hidrogena a presión atmosférica a 35°C sobre Pd/C al 10%. El medio se filtra y después se evapora a presión reducida para dar 860 mg de 6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-ilamina.

Etapa 22.3: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

25 1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il]urea



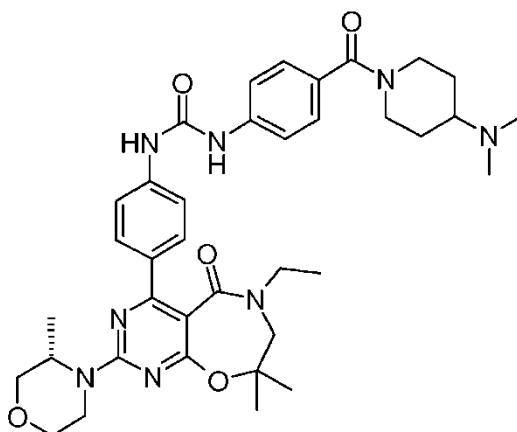
Se ponen 130 mg (0,29 mmol) de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona y 180,6 mg (1,8 mmol) de trietilamina en 3 ml de DCM. Esta mezcla después se añade en atmósfera de nitrógeno a una solución que contiene 87,4 mg (0,29 mmol) de trifosgeno en 3 ml de DCM. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de 244,1 mg (1,18 mmol) del compuesto descrito en la etapa 21.2. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Esta mezcla se extrae con DCM, se lava una vez con agua y después con solución saturada de NaCl, y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La fase resultante se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (100/20 v/v). Después el sólido obtenido se recoge en una mezcla de DCM/pentano, se separa por filtración y se seca para dar 90 mg de 1-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil]-3-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il]urea.

LC/MS (método C): M+H⁺ = 675; Tr = 0,53 min

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,03 (s, 1 H); 8,80 (d, 1 H); 8,15 (d, 1 H); 8,13 (t, 1 H); 7,84; (dd, 1 H); 7,40 (dd, 1 H); 7,29 (dd, 1 H); 6,75 (d, 1 H); 4,89 (m, 1 H); 4,02-4,47 (m, 4H); 3,68 (s, 2H); 3,53 (s a, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,63 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,12 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,65 (m, 4H); 1,34 (s, 6H); 1,14 (t, 3H)

Ejemplo 23:

Síntesis de 1-[4-(4-dimetilaminopiperidina-1-carbonil)fenil]-3-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]urea (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))



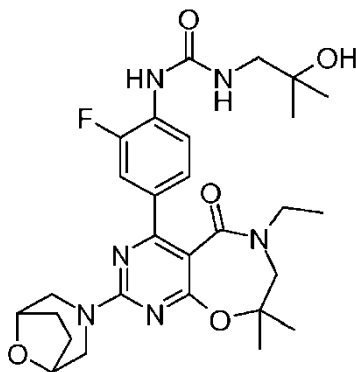
Se calientan 130 mg (316 μmol) de 4-(4-aminofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona suspendidos en 3 ml de dioxano a 50°C durante 30 minutos en presencia de 233 μl de una solución de fosgeno 1,9 M en tolueno (442,3 mmol) y 75 μl (442,3 mmol) de DIEA. Después se añaden 391 mg (1,58 mmol) de (4-aminofenil)-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)metanona. El medio se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evapora a presión reducida y el residuo se recoge en agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y después se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida y después el residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (93/7 v/v). El producto obtenido se disuelve en una cantidad mínima de DCM y después se vuelve a precipitar en Et₂O para dar 61 mg de 1-[4-(4-dimetilaminopiperidina-1-carbonil)fenil]-3-[4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil]urea.

LC/MS (método C): M+H⁺ = 685; Tr = 0,52 min

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,94 (s, 2H); 7,51 (d, 2H); 7,48 (m, 4H); 7,34 (d, 2H); 4,66 (m, 1 H); 4,35 (m, 2H); 3,91 (m, 1 H); 3,71 (m, 1 H); 3,67 (m, 2H); 3,57 (m, 1 H); 3,52 (m, 2H); 3,42 (m, 1H); 3,19 (m, 1H); 2,89 (s a, 2H); 2,32 (m, 1H); 2,18 (s, 6H); 1,75 (m, 2H); 1,33 (m, 8H); 1,22 (m, 3H); 1,16 (t, 3H)

Ejemplo 24: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

- 5 Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)urea



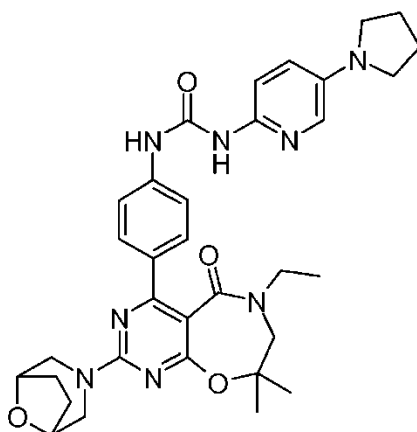
- 10 Se calientan 100 mg (226,5 μmol) de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona suspendidos en 2 ml de dioxano a 50°C durante 30 minutos en presencia de 179 μl de una solución de fosgeno 1,9 M (339,75 μmol) en tolueno y 58 μl (339,5 μmol) de DIEA. Después se añaden 101 mg (1,13 mmol) de 2-hidroxi-2-metilpropilamina disueltos en 1 ml de dioxano. El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se diluye con agua. El precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua y después con éter. El sólido obtenido se disuelve en una cantidad mínima de DCM y después se vuelve a precipitar en éter para dar 66 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)urea.

LC/MS (método C): $M+H^+$ = 557; Tr = 0,62 min

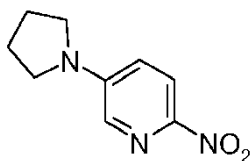
- 20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,66 (s, 1 H); 8,16 (t, 1 H); 7,35 (d, 1H); 7,23 (d, 1 H); 6,80 (t, 1 H); 4,49 (m, 1 H); 4,41 (m, 2H); 4,2 (s a, 2H); 3,66 (m, 2H); 3,52 (s a, 2H); 3,09 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,34 (s, 6H); 1,14 (t, 3H); 1,09 (s, 6H)

Ejemplo 25:

Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)urea



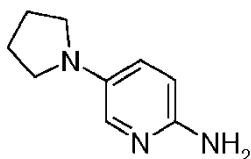
- 25 Etapa 25.1:
2-Nitro-5-pirrolidin-1-ilpiridina



- Una mezcla de 600 mg (2.93 mmol) de 5-bromo-2-nitropiridina y 1,05 g (14,63 mmol) de pirrolidina se calienta en una máquina de microondas Biotage durante 1 hora a 120°C. El medio de reacción se diluye con agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y después se filtra.
- 5 El filtrado se evapora a presión reducida y después se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con a heptano/acetato de etilo mixture de (100/0 v/v) hasta (50/50 v/v) para dar 410 mg de 2-nitro-5-pirrolidin-1-ilpiridina.

Etapa 25.2:

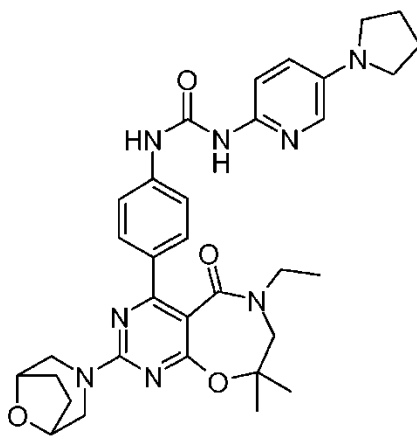
5-Pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilamina



- 10 Se hidrogenan 410 mg (2,12 mmol) del producto obtenido en la etapa 25.1 en presencia de Pd/C al 10% a presión atmosférica a 35°C. La solución obtenida se evapora a presión reducida para dar 321 mg de 5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilamina.

Etapa 25.3: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

- 15 1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)urea



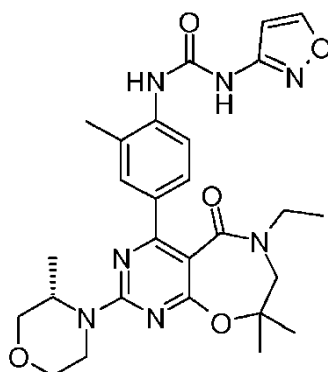
- Se extraen 120 mg (223 μmol) de la sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético de la 4-(4-aminofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona en medio carbonato con DCM y la fase libre obtenida después se calienta en dioxano a 50°C durante 30 minutos en presencia de 177 μl de una solución de fosgeno 1,9 M (334,9 μmol) en tolueno y 56 μl (893 μmol) de DIEA. Después se añaden 146 mg (893 μmol) de 5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-ilamina obtenida en la etapa 25.2 y el medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El medio se evapora a presión reducida y el residuo se recoge en agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y después se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida y el residuo después se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (95/5 v/v) para dar 68 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-pirrolidin-1-ilpiridin-2-il)urea.
- 20
- 25

LC/MS (método C): M+H⁺ = 613; Tr = 0,63 min

- RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δppm 10,42 (s a, 1H); 9,02(s a, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,44 (m, 4H); 7,39 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 4,30 (s a, 4H); 3,66 (s, 2H); 3,50 (s a, 2H); 3,22 (m, 4H); 3,10 (m, 2H); 1,95 (m, 4H); 1,82 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,35 (s, 6H); 1,16 (t, 3H)
- 30

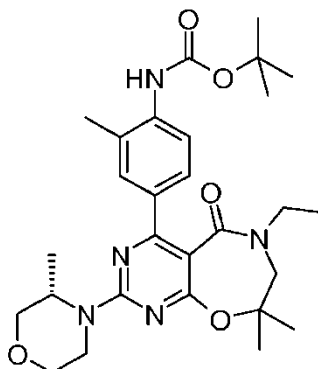
Ejemplo 26:

Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}-3-isoxazol-3-ilurea



Etapa 26.1: (que corresponde a la etapa k)

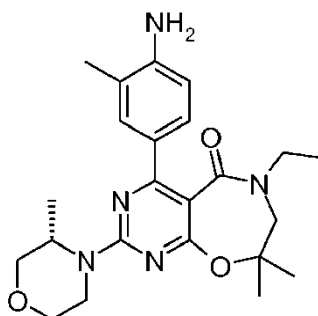
- 5 Éster terc-butílico del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}carbámico



- 10 Una mezcla de 1 g (2,13 mmol) del éster de 6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico, 711,35 mg (2,13 mmol) de éster terc-butílico del ácido [2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]carbámico, 906,25 mg (4,27 mmol) de fosfato potásico tribásico, 149,83 mg (213,47 μmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en 10 ml de dioxano y 3 ml de agua se calienta en una máquina de microondas Biotage a 100°C durante 30 minutos. El medio de reacción se diluye en 250 ml de acetato de etilo y se filtra a través de Celite. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄. El filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en 30 ml de heptano, se lleva a reflujo y se filtra mientras está caliente para dar 1,24 g de éster terc-butílico del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triaza benzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}carbámico.

Etapa 26.2: (que corresponde a la etapa l)

4-(4-Amino-3-metilfenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona

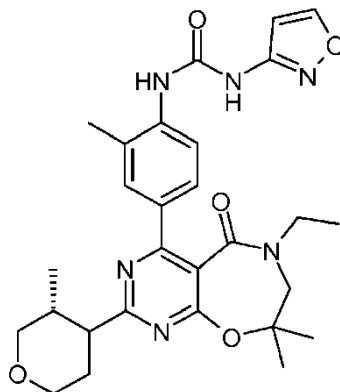


- 20 Una mezcla de 1,24 g (2,36 mmol) del compuesto descrito en la etapa 26.1 y 5 ml (64,90 mmol) de TFA en 15 ml de DCM se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. El medio de reacción se evapora a presión reducida, se recoge en solución de Na₂CO₃ al 10% y se filtra. El precipitado se purifica por cromatografía en gel de sílice,

eluyendo con una mezcla de DCM/acetato de etilo de (100/0 v/v) hasta (95/5 v/v) para dar 720 mg de 4-(4-amino-3-metilfenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona.

Etapa 26.3: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

5 1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}-3-isoxazol-3-ilurea



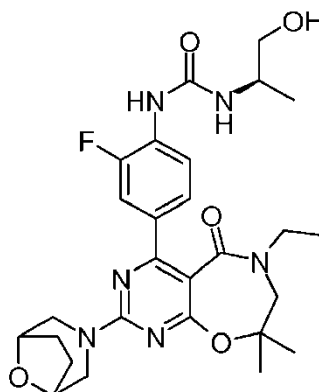
10 Se añaden 160,40 mg (540,51 μmol) de trifosgeno a una mezcla de 230 mg (540,51 μmol) del compuesto descrito en la etapa 26.2 y 452,02 μl (3,24 mmol) de trietilamina en 10 ml de DCM, en atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 199,67 μl (2,70 mmol) de isoxazol-3-ilamina. Esta mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y el medio de reacción después se vierte en agua. La mezcla resultante se extrae con DCM y se lava con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/EtOAc de (100/0 v/v) hasta 95/5 v/v) para dar 39 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-metilfenil}-3-isoxazol-3-ilurea.

15 LC/MS (método C): $\text{M}+\text{H}^+$ = 536; Tr = 0,70 min

RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,03 (s, 1 H); 9,34 (s, 1 H); 9,35 (s, 1 H); 7,94 (m, 1 H); 7,34-7,39 (m, 2H); 6,83 (d, 1 H); 4,65 (s, 1 H); 4,30-4,35 (m, 1 H); 3,92 (dd, 1 H); 3,65-3,73 (m, 3H); 3,58 (dd, 1 H); 3,52 (m, 2H); 3,40-3,44 (m, 1 H); 3,16-3,22 (m, 1 H); 2,26 (s, 3H); 1,36 (s, 6H); 1,22 (d, 3H); 1,16 (t, 3H)

Ejemplo 27:

20 Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-((R)-2-hidroxi-1-metiletil)urea (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))



25 Una mezcla de 134,43 mg (0,45 mmol) de trifosgeno, 200 mg (0,45 mmol) de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona y 275,04 mg (2,72 mmol) de trietilamina en 50 ml de DCM se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añaden 138,88 mg (1,81 mmol) de (R)-2-aminopropan-1-ol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se hidroliza con 5 ml de agua y después el disolvente se separa por evaporación a presión reducida. El producto precipita por adición de acetato de etilo/agua. El producto se separa por filtración y los disolventes se separan por evaporación a presión reducida para dar 68 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-((R)-2-

30

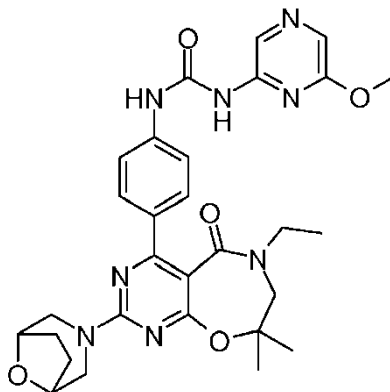
hidroxi-1-metiletil)urea.

LC/MS (método C): $M+H^+$ = 544; Tr = 0,64 min

5 RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (s a, 1 H); 8,16 (t, 1 H); 7,35 (d, 1 H); 7,24 (d, 1 H); 6,70 (d, 1 H); 3,78 (t, 1 H); 4,42 (s a, 4H); 3,70 (m, 1 H); 3,68 (s, 2H); 3,5 (s a, 2H); 3,37 (m, 2H); 3,1 (s a, 2H); 1,72 (s a, 2H); 1,66 (s a, 2H); 1,35 (s a, 6H); 1,15 (t, 3H); 1,08 (d, 3H)

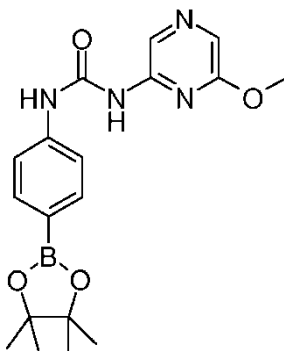
Ejemplo 28:

Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metoxipirazin-2-il)urea



10 Etapa 28.1: (preparación de un compuesto de fórmula (CIII))

1-(6-Metoxipirazin-2-il)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]urea



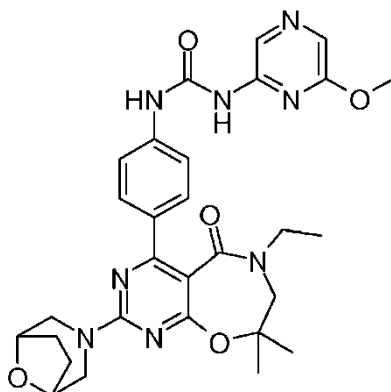
15 Se añade una mezcla de 350 mg (1,60 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenilamina y 1,35 ml (9,59 mmol) de trietilamina en 10 ml de DCM, en atmósfera de nitrógeno, a una solución de 474,07 mg (1,60 mmol) de trifosgeno en 30 ml de DCM. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de 1 g (7,99 mmol) de 6-metoxipirazin-2-amina. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añade agua y el producto se extrae con DCM. La solución se seca sobre $MgSO_4$ y después se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida y el residuo después se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (96/4 v/v). El disolvente se separa por evaporación a presión reducida.

20 El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava tres veces con solución de ácido clorhídrico 1 N y después con solución saturada de NaCl. La solución resultante se seca sobre $MgSO_4$. Se obtienen 167 mg de 1-(6-metoxipirazin-2-il)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]urea.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 371; Tr = 2,46 min

Etapa 28.2: (que corresponde a la etapa n))

25 1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metoxipirazin-2-il)urea



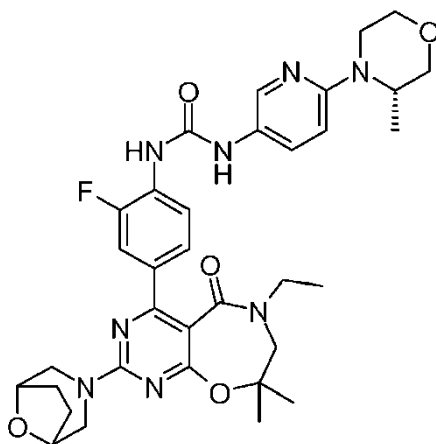
Una mezcla de 167 mg (0,451 mmol) del compuesto descrito en la etapa 28.1, 216 mg (0,451 mmol) de éster de 6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-ilo del ácido trifluorometanosulfónico, 197 mg (0.902 mmol) de fosfato tripotásico y 32 mg (0.045 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 5 ml de agua y 15 ml de dioxano se calienta en una máquina de microondas Biotage a 100°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo después se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (96/4 v/v). El producto se recoge en EtOH y después se filtra a través de un filtro Millipore para dar 85 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(6-metoxipirazin-2-il)urea.

LC/MS (método C): $M+H^+$ = 575; Tr = 0,70 min

RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,47 (s, 1H) 9,37 (s, 1 H); 8,68 (s, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 7,5 (m, 4H); 4,15-4,4 (s a, 4H); 3,95 (s, 3H); 3,65 (s a, 4H); 3,1 (d, 2H); 1,82 (s a, 2H); 1,65 (s a, 2H); 1,37 (s, 6H); 1,17 (t, 3H)

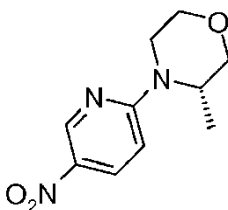
Ejemplo 29:

15 Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea



Etapla 29.1:

(S)-3-Metil-4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina



20

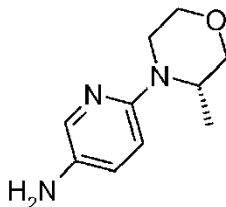
Una mezcla de 1 g (6,18 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina y 1,31 g (12,36 mmol) de (S)-3-metilmorfolina se calienta en una máquina de microondas Biotage durante 1 hora a 150°C. El medio de reacción se recoge en MeOH y después se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de

DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (95/5 v/v) para dar 1,35 g de (S)-3-metil-4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 224; Tr = 1,72 min

Etapas 29.2:

6-((S)-3-Metilmorfolin-4-il)piridin-3-ilamina



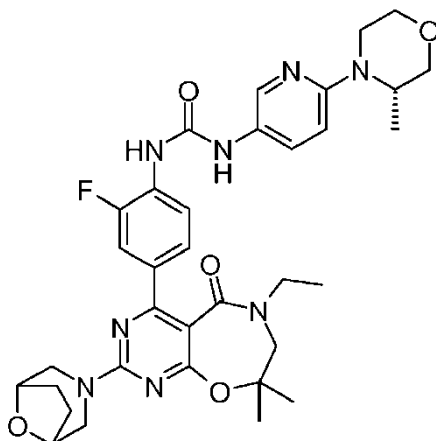
5

Se hidrogenan 1,35 g (6 mmol) del producto obtenido en la etapa 29.1 en presencia de Pd/C al 10% a presión atmosférica a 50°C. La solución obtenida se evapora a presión reducida para dar 1,17 g de 6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-ilamina.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 194; Tr = 0,45 min

10 Etapas 29.3: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea



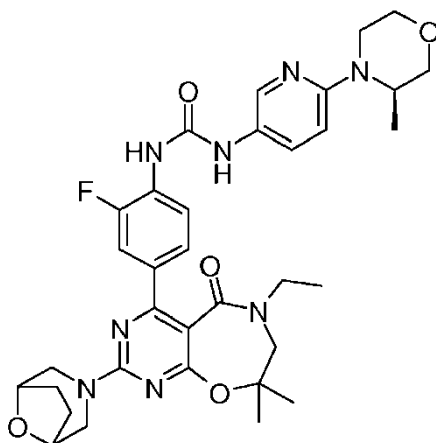
15 Se ponen 150 mg (0,34 mmol) de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona y 287,20 μ l (2,04 mmol) de trietilamina en 3 ml de DCM. Esta mezcla después se añade en atmósfera de nitrógeno a una solución que contiene 100 mg (0,34 mmol) de trifosgeno en 3 ml de DCM. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de 262,62 mg (1,36 mmol) del compuesto descrito en la etapa 29.2. Esta mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se extrae con DCM. La fase orgánica se lava una vez con agua y con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (98/2 v/v). El sólido obtenido después se lava dos veces con EtOH y se recoge en una mezcla de acetato de etilo/pentano (10/90), se filtra y se seca para dar 72 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea.

25 LC/MS (método C): $M+H^+$ = 661; Tr = 0,59 min

RMN 1H (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,9 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,15 (m, 2H); 7,72 (dd, 1 H); 7,4 (d, 1 H); 7,28 (d, 1 H); 6,75 (d, 1 H); 4,4 (s a, 4H); 4,25 (m, 1 H); 3,92 (dd, 1 H); 3,68 (m, 5H); 3,5 (dt, 3H); 3,1 (m, 2H); 3,02 (m, 1 H); 1,82 (s a, 2H); 1,65 (s a, 2H); 1,35 (s, 6H); 1,15 (t, 4H); 1,08 (d, 3H)

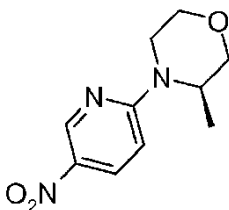
Ejemplo 30:

30 Síntesis de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea



Etapa 30.1:

(R)-3-Metil-4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina

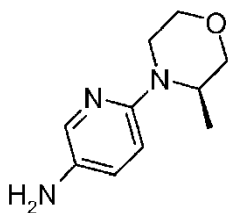


- 5 Una mezcla de 1 g (6,18 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina y 1,31 g (12,36 mmol) de (R)-3-metilmorfolina se calienta en una máquina de microondas Biotage durante 1 hora a 150°C. El medio de reacción se recoge en MeOH y después se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta (95/5 v/v) para dar 1,07 g de (R)-3-metil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-morfolina.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 224; Tr = 1,72 min

10 Etapa 30.2:

6-((R)-3-Metilmorfolin-4-il)piridin-3-ilamina

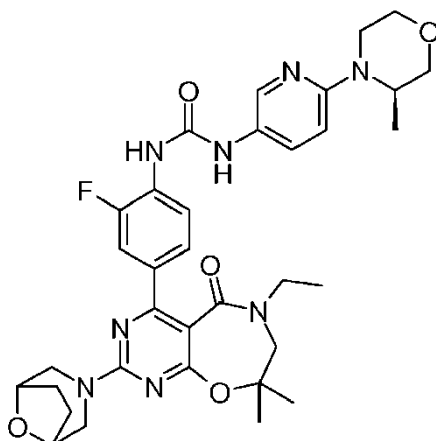


- 15 Se hidrogenan 1,07 g (4,79 mmol) del producto obtenido en la etapa 30.1 en presencia de Pd/C al 10% a presión atmosférica a 45°C. La solución obtenida se evapora a presión reducida para dar 840 mg de 6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-ilamina.

LC/MS (método E): $M+H^+$ = 194; Tr = 0,45 min

Etapa 30.3: (que corresponde a la etapa m) (etapas m1-1) y m1-2))

1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea



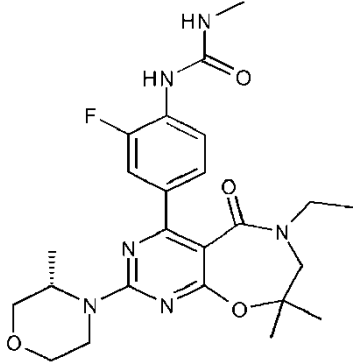
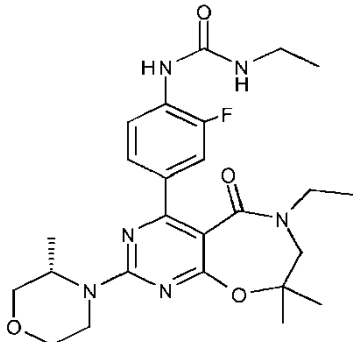
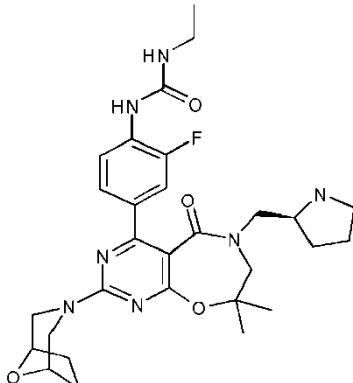
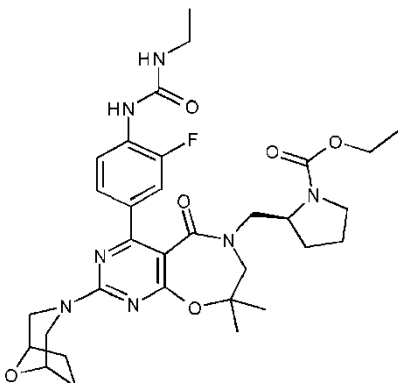
5 Se ponen 200 mg (453 μ mol) de 4-(4-amino-3-fluorofenil)-6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-5-ona y 287,20 μ l (2,72 mmol) de trietilamina en 3 ml de DCM. Esta mezcla después se añade en atmósfera de nitrógeno a una solución que contiene 134 mg (453 μ mol) de trifosgeno en 3 ml de DCM. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de 350,16 mg (1,81 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 30.2. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El producto se recoge en DCM y se lava una vez con agua y después con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . La fase resultante se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH de (100/0 v/v) hasta 10 (98/2 v/v). El sólido obtenido después se lava dos veces con EtOH y se recoge en una mezcla de acetato de etilo/pentano (10/90), se filtra y se seca sobre MgSO_4 para dar 40 mg de 1-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea.

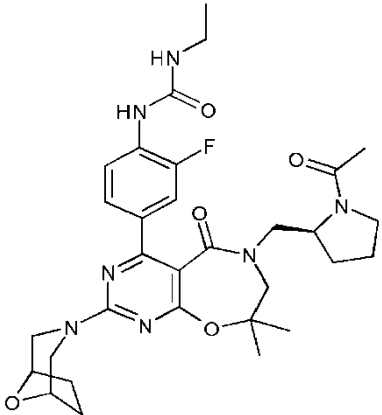
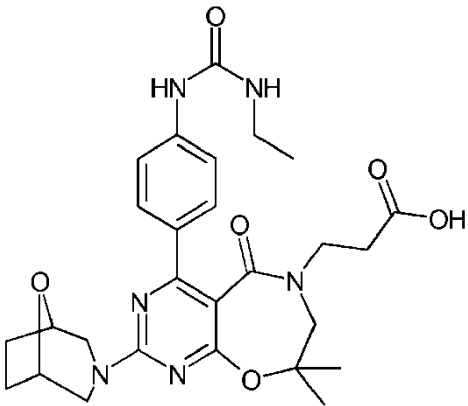
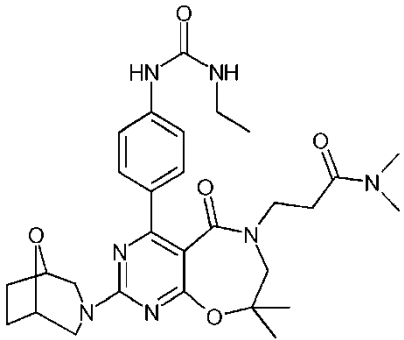
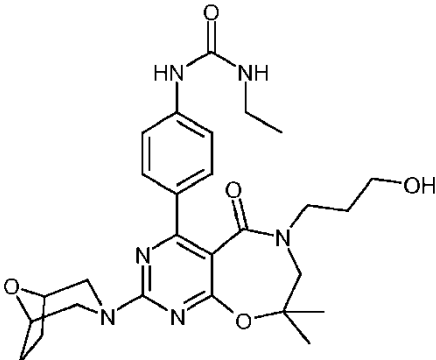
LC/MS (método C): $\text{M}+\text{H}^+$ = 661; Tr = 0,59 min

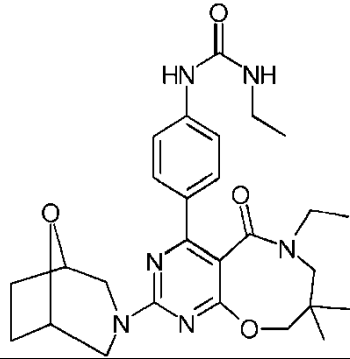
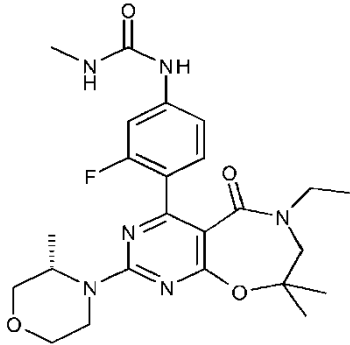
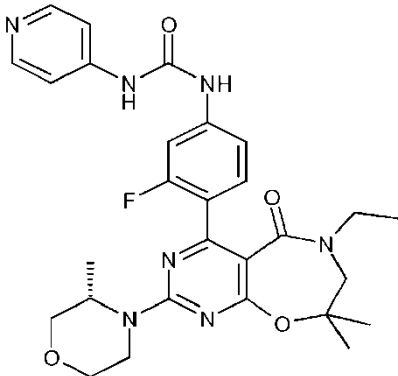
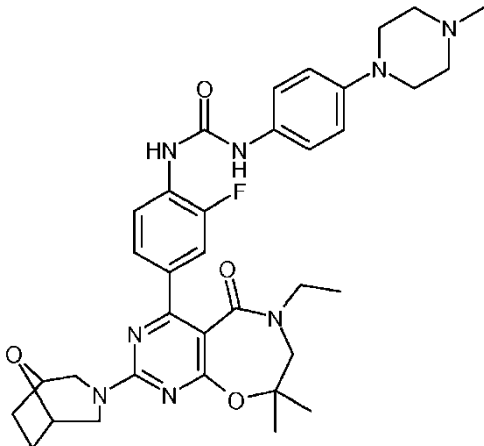
15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,9 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,15 (m, 2H); 7,72 (dd, 1 H); 7,4 (d, 1 H); 7,28 (d, 1 H); 6,75 (d, 1 H); 4,4 (s a, 4H); 4,25 (m, 1 H); 3,92 (dd, 1 H); 3,68 (m, 5H); 3,5 (dt, 3H); 3,1 (m, 2H); 3,02 (m, 1 H); 1,82 (s a, 2H); 1,65 (s a, 2H); 1,35 (s, 6H); 1,15 (t, 4H); 1,08 (d, 3H)

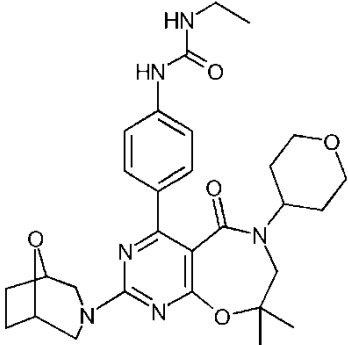
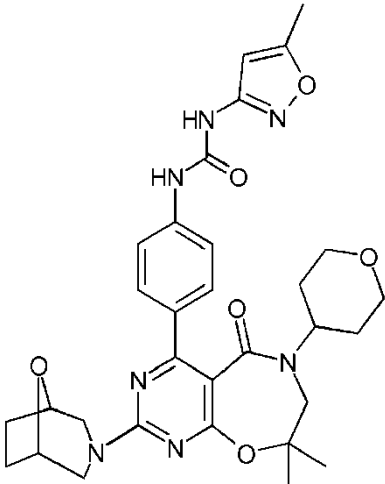
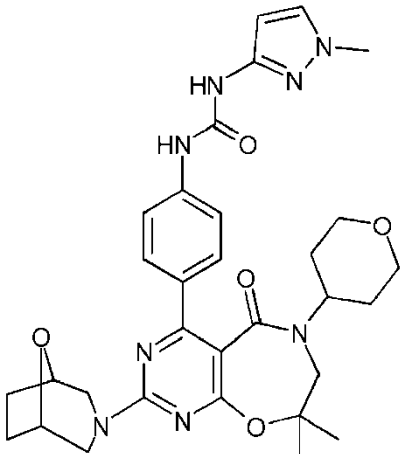
La tabla 3 ilustra las estructuras químicas y propiedades físicas de una serie de ejemplos de acuerdo con la invención.

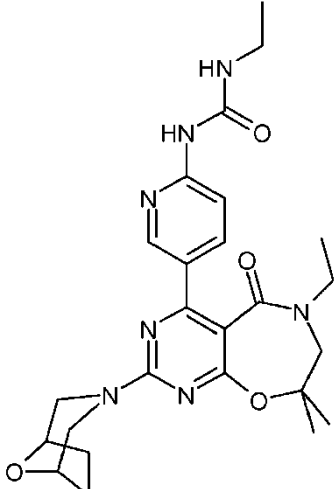
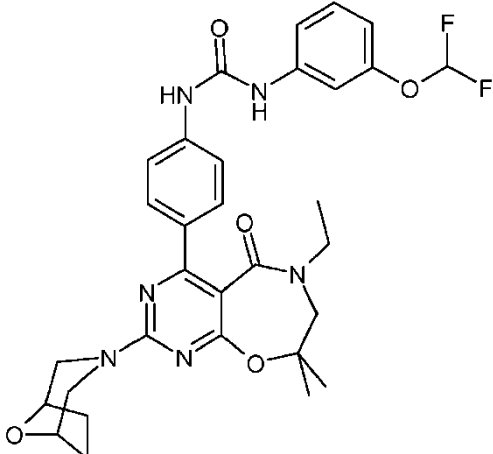
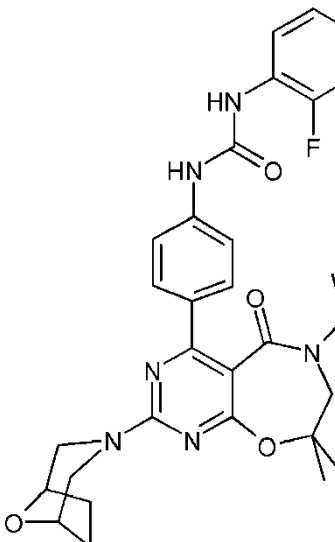
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
1		499	0,9	A

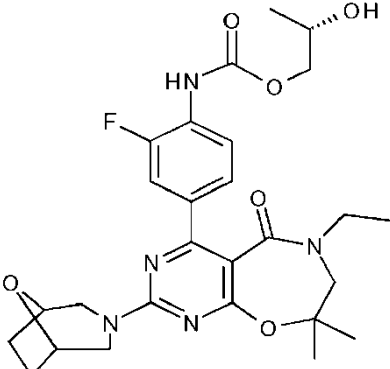
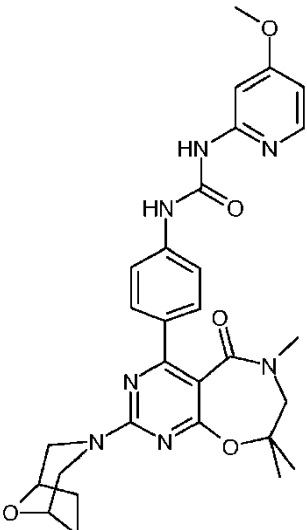
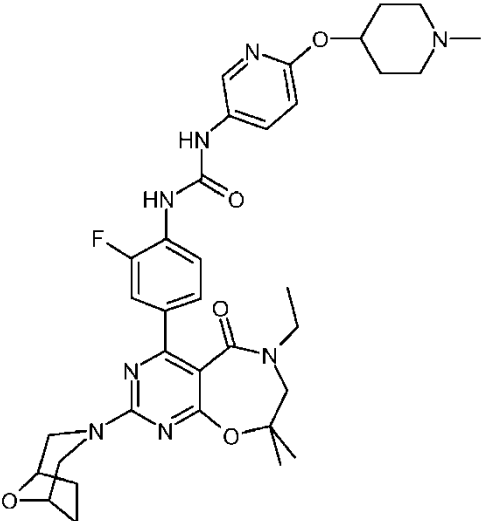
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
2		487	0,91	A
3		501	1,02	A
4		568	0,76	F
5		640	1,08	A

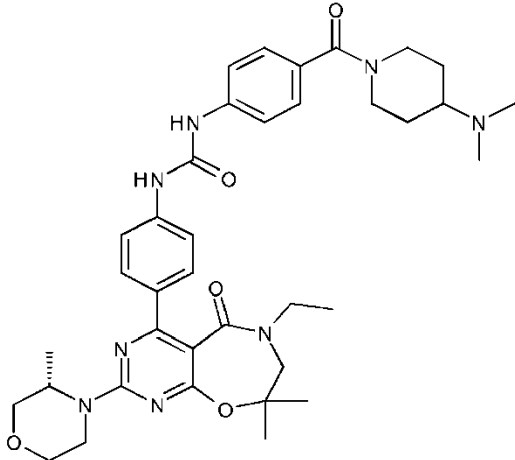
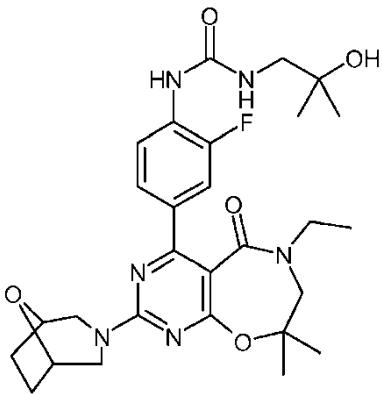
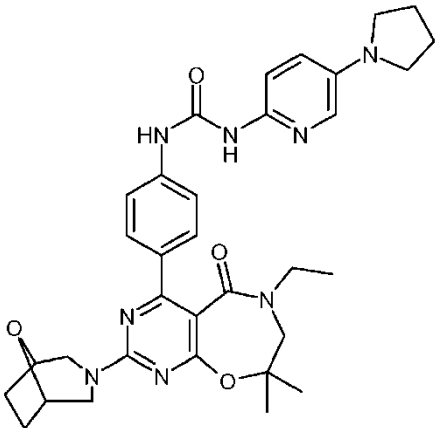
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
6		610	0,91	A
7		539	0,86	A
8		566	0,86	A
9		525	0,82	A

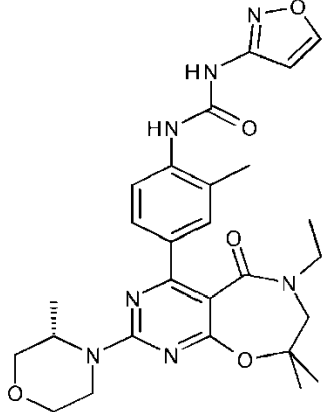
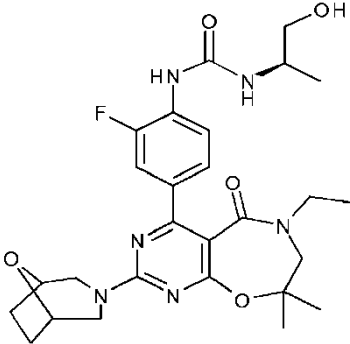
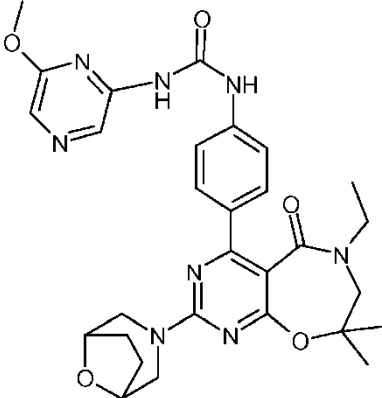
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
10		509	0,96	A
11		487	0,64	C
12		550	0,57	C
13		659	0,53	C

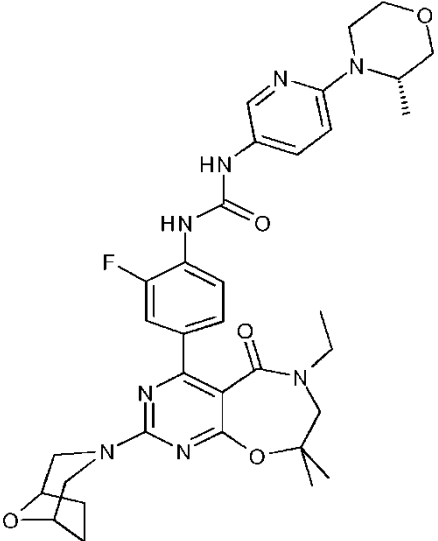
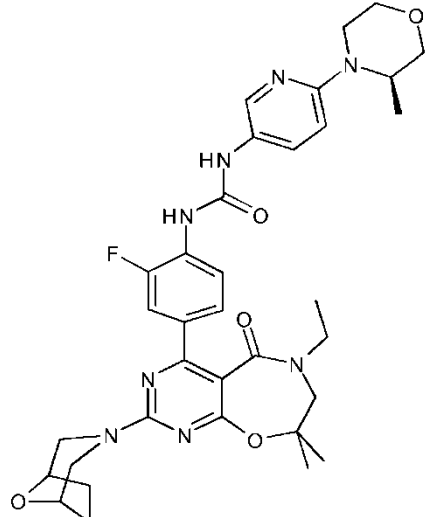
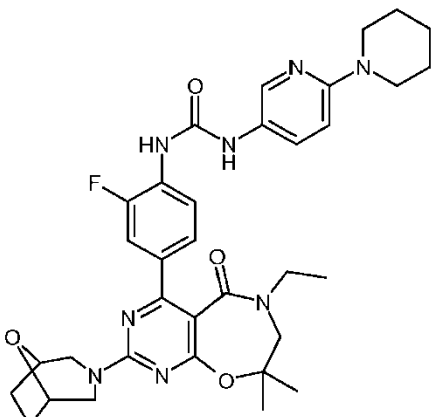
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
14		551	0,61	C
15		604	0,68	C
16		603	0,63	C

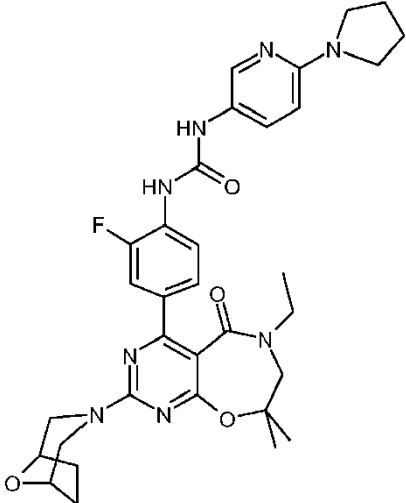
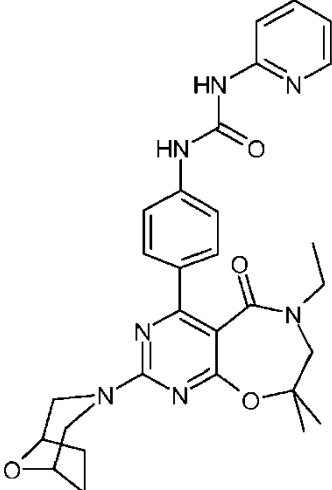
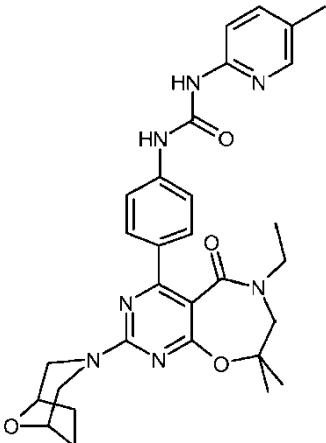
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
17		496	0,59	C
18		609	0,81	C
19		579	0,8	C

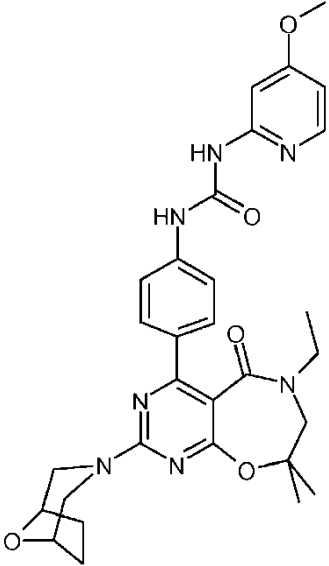
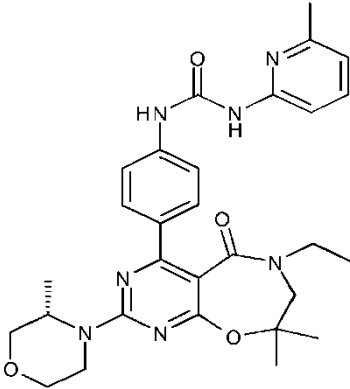
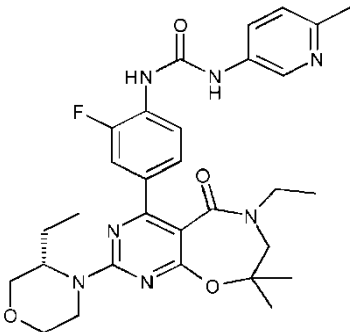
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
20		544	0,64	C
21		560	0,55	C
22		675	0,53	C

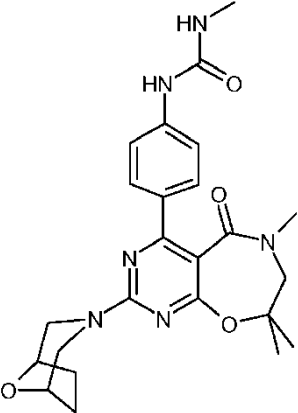
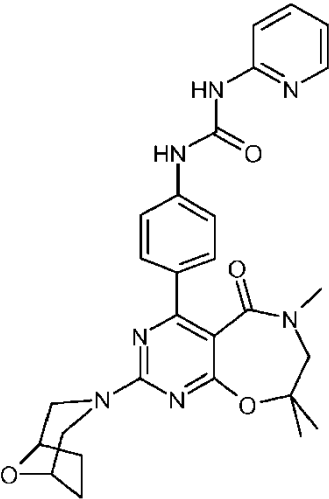
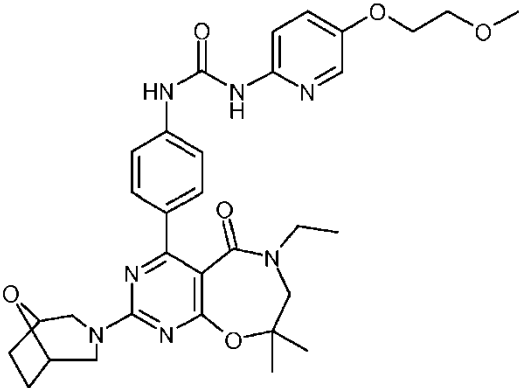
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
23		685	0,52	C
24		557	0,62	C
25		613	0,63	C

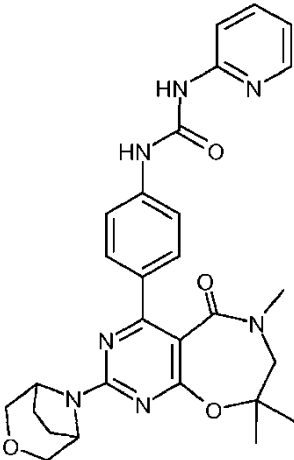
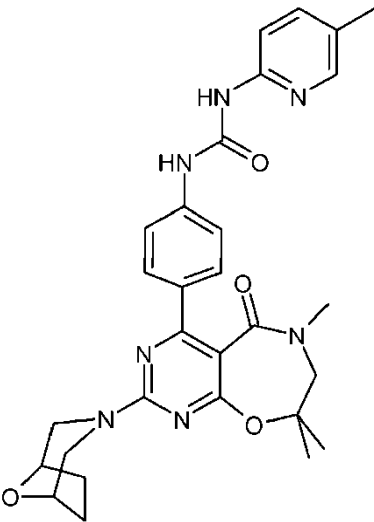
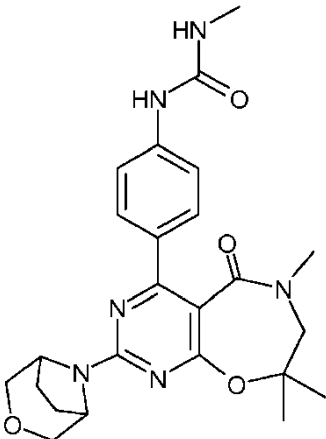
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
26		536	0,7	C
27		543	0,6	C
28		575	0,7	C

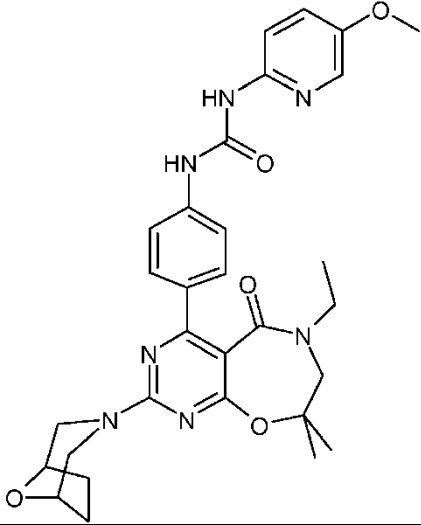
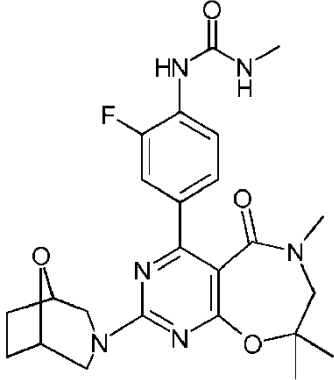
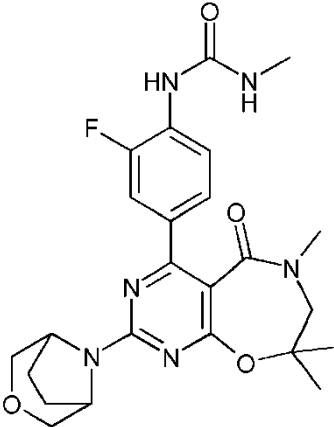
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
29		661	0,59	C
30		661	0,59	C
31		645	0,57	C

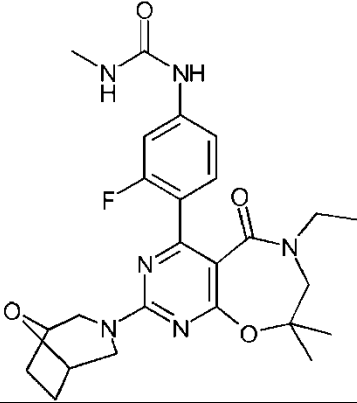
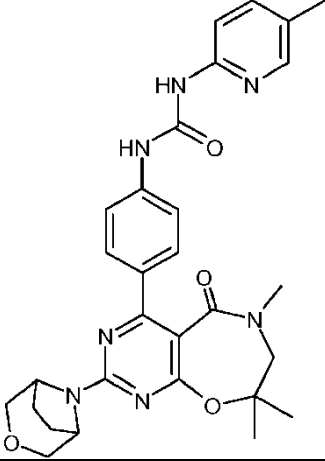
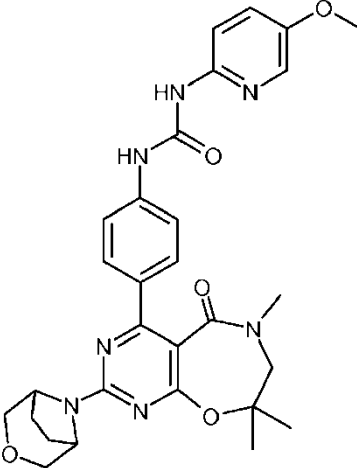
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
32		631	0,54	C
33		544	0,61	C
34		558	0,62	C

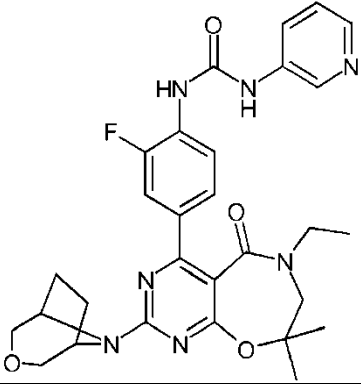
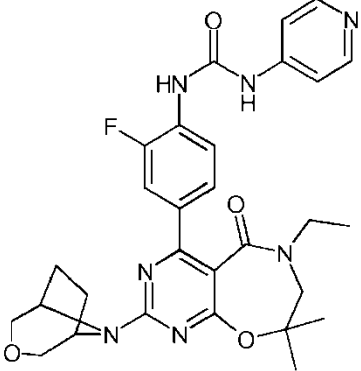
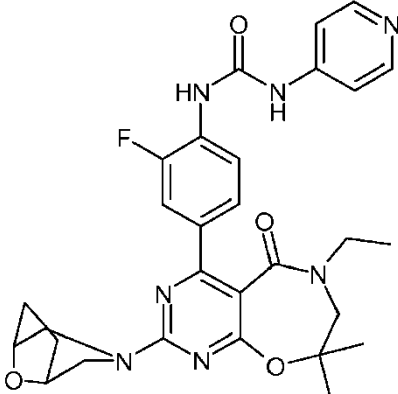
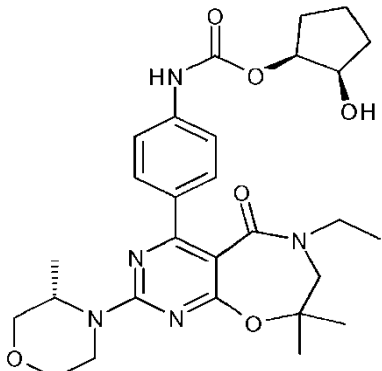
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
35		574	0,55	C
36		546	0,93	A
37		578	0,91	A

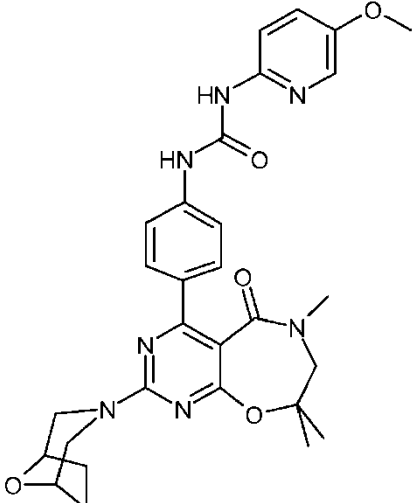
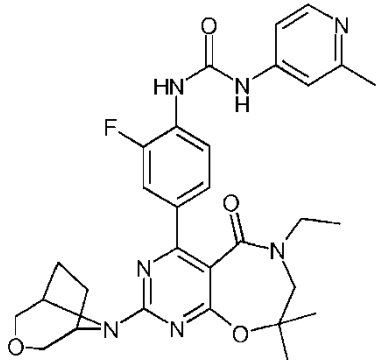
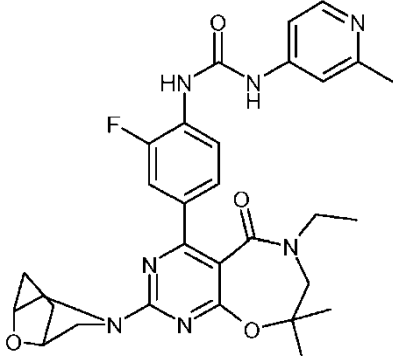
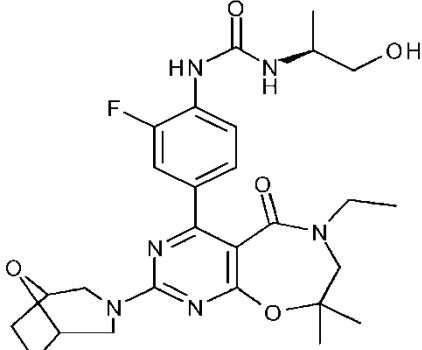
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
38		467	0,54	C
39		530	0,57	C
40		618	0,68	C

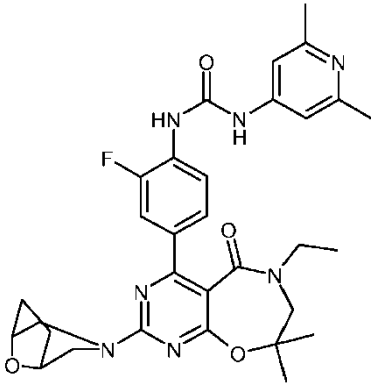
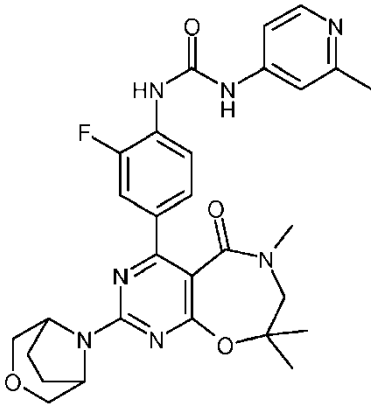
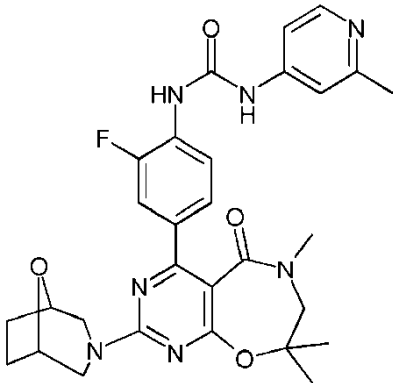
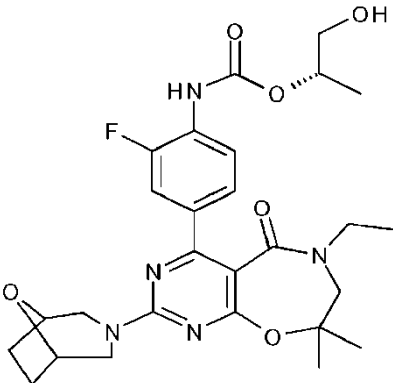
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
41		530	0,58	C
42		544	0,58	C
43		467	0,54	C

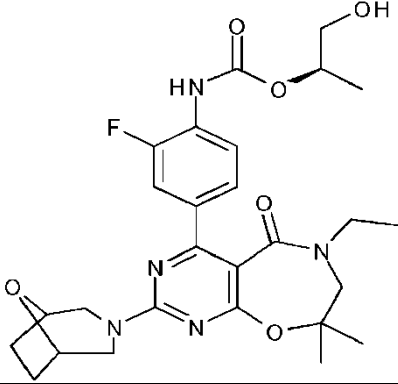
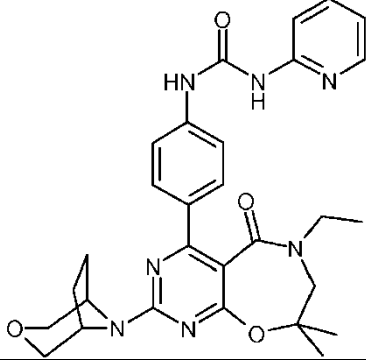
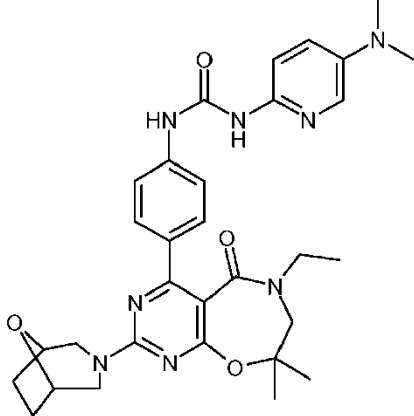
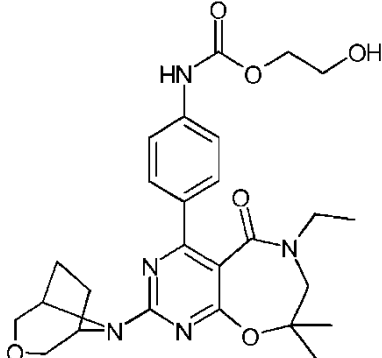
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
44		574	0,68	C
45		485	0,57	C
46		485	0,58	C

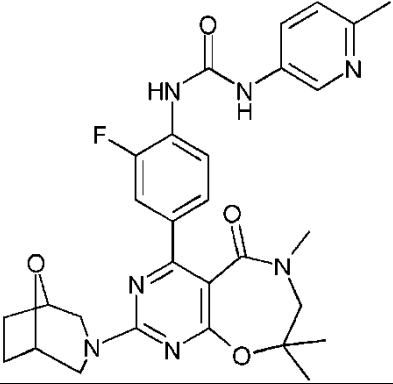
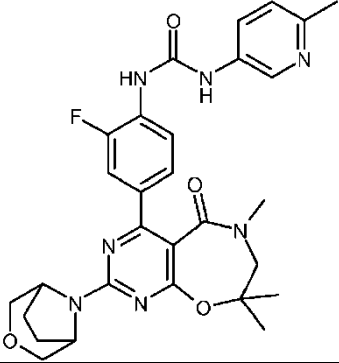
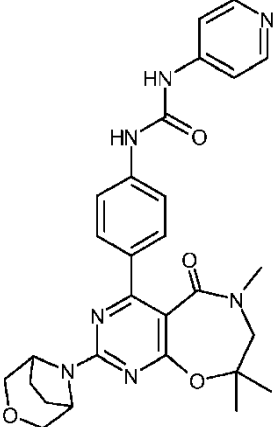
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
47		499	0,62	C
48		544	0,59	C
49		560	0,64	C

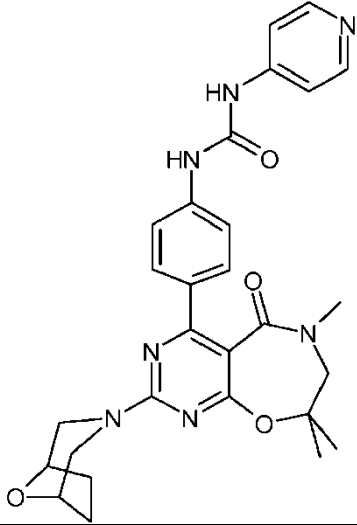
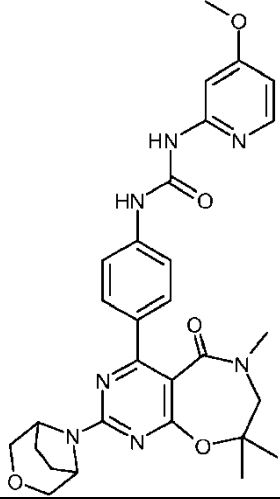
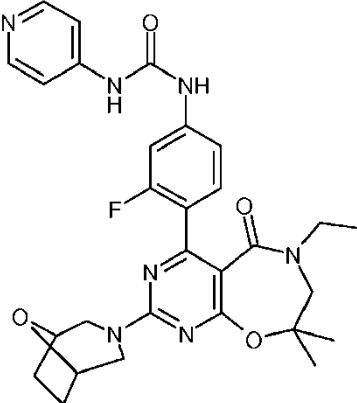
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
50		562	0,81	A
51		562	0,82	A
52		562	0,82	A
53		540	1,03	A

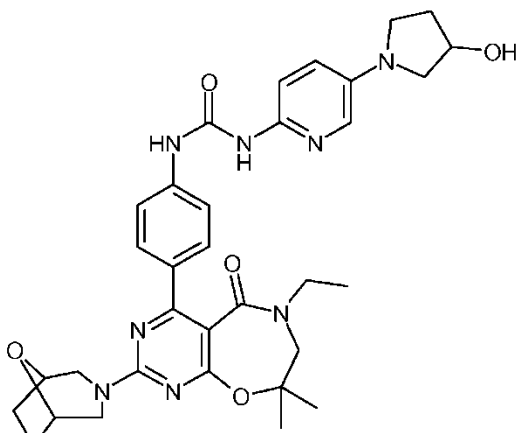
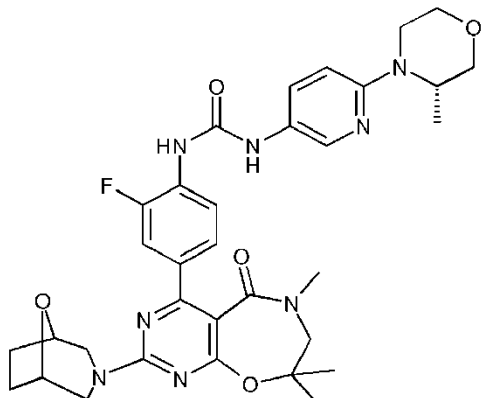
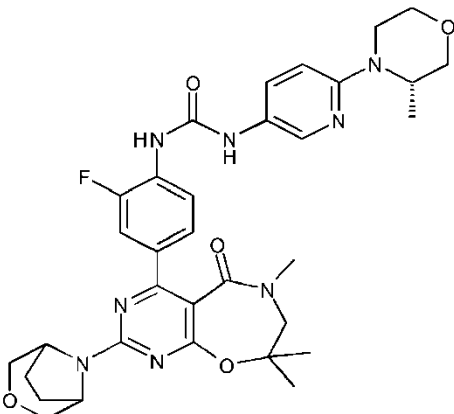
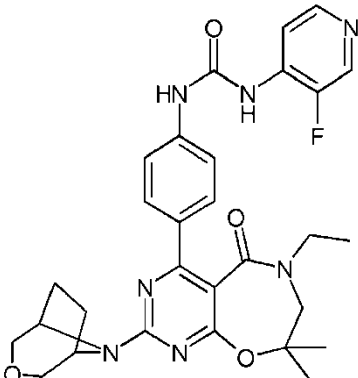
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
54		560	0,64	C
55		576	0,85	A
56		576	0,84	A
57		542	0,6	C

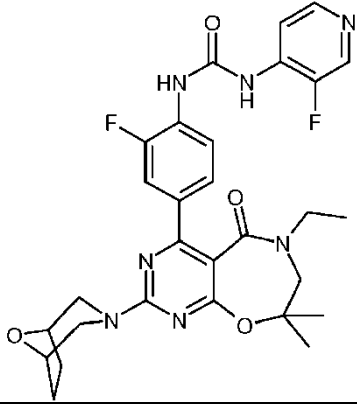
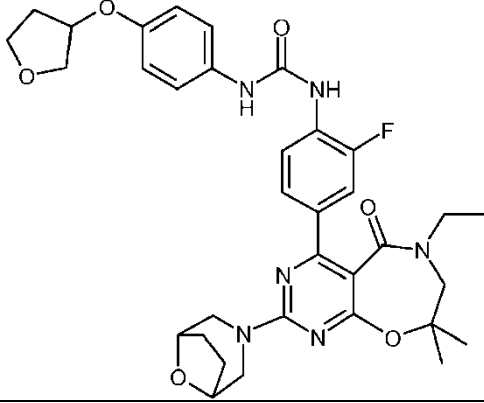
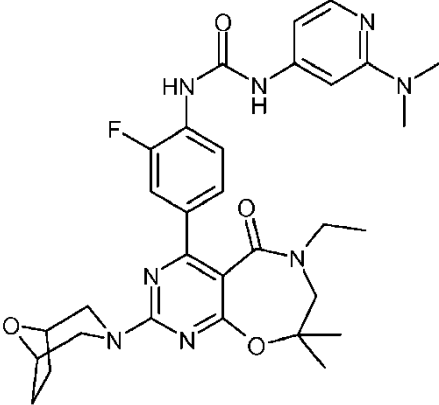
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
58		590	0,81	A
59		562	0,5	C
60		562	0,5	C
61		544	0,65	C

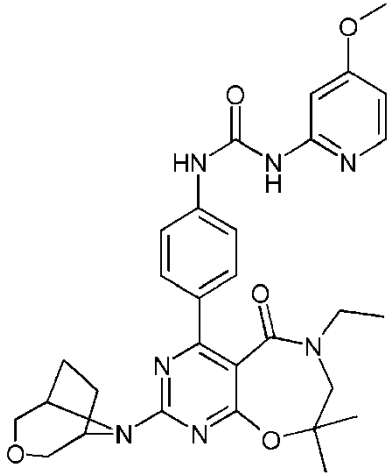
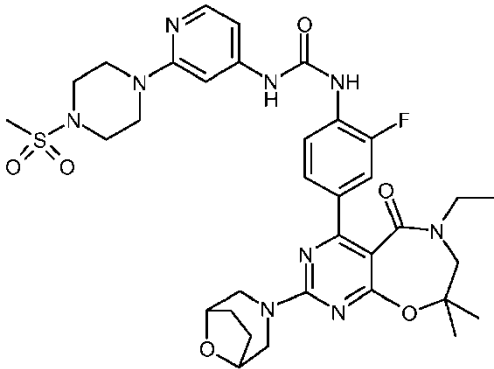
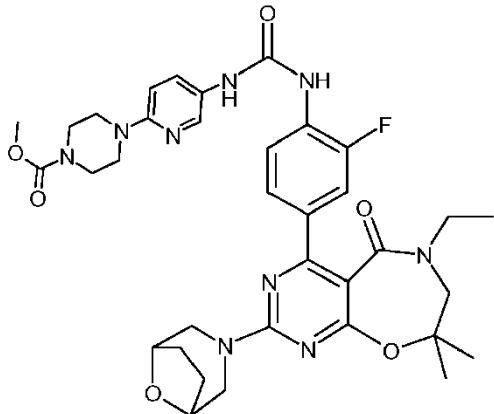
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
62		544	0,65	C
63		544	0,88	A
64		587	0,58	C
65		512	0,88	A

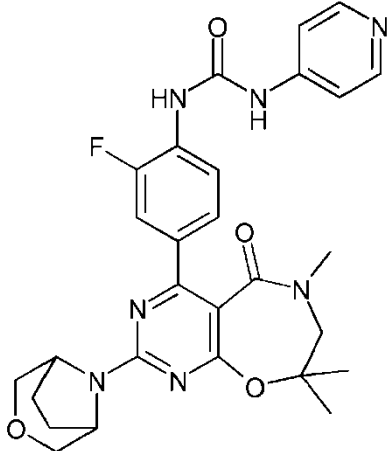
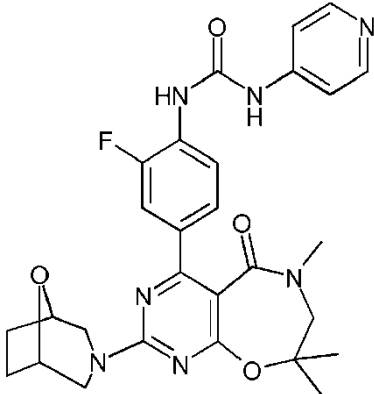
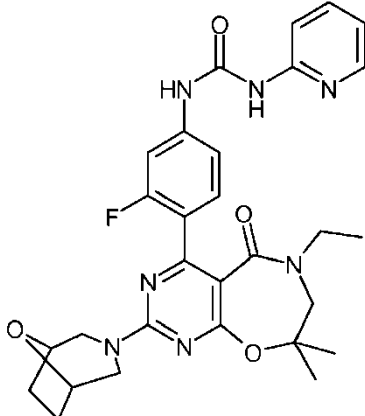
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
66		562	0,53	C
67		562	0,53	C
68		530	0,47	C

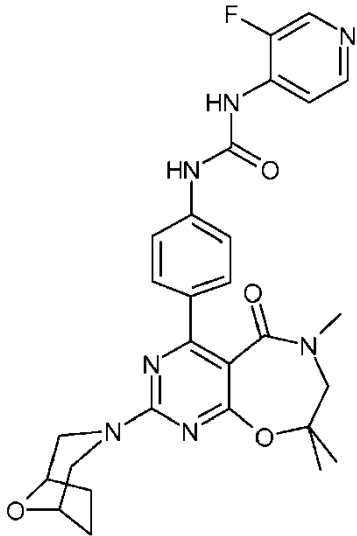
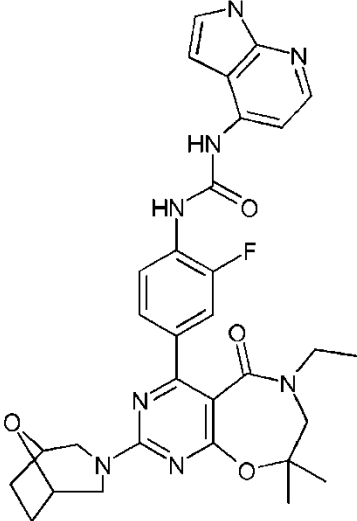
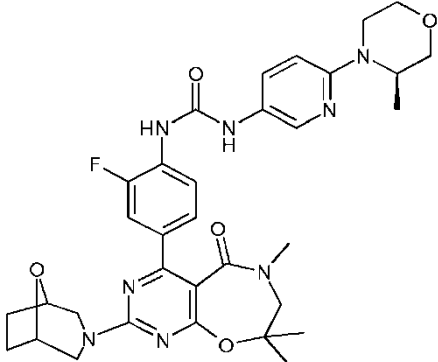
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
69		530	0,74	C
70		560	0,56	C
71		562	0,57	C

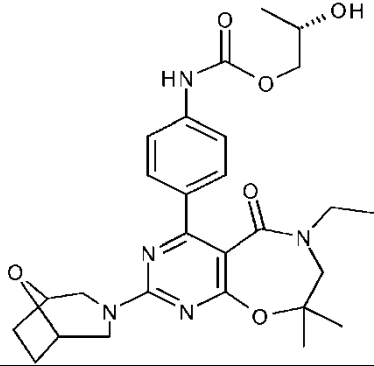
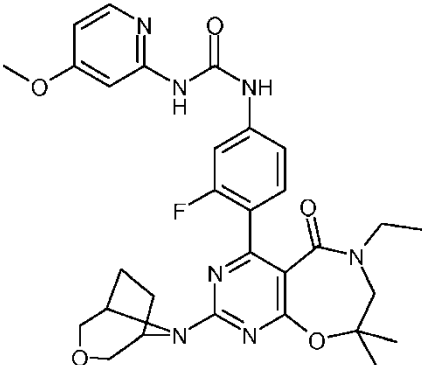
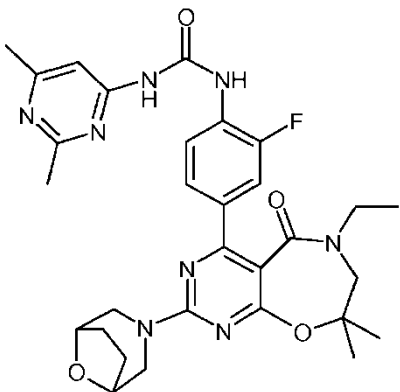
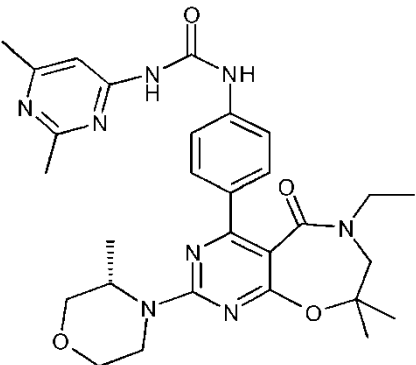
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
72		629	0,56	C
73		647	0,57	C
74		647	0,57	C
75		562	0,81	A

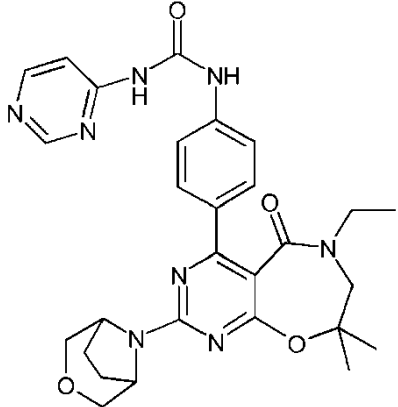
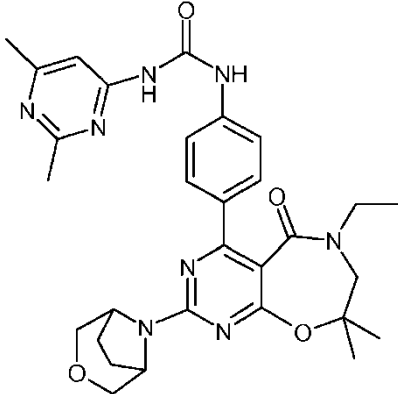
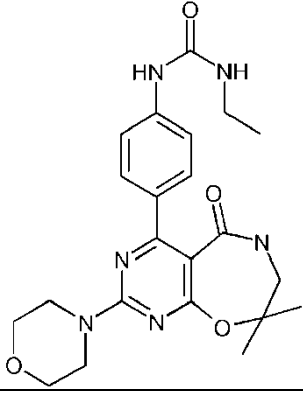
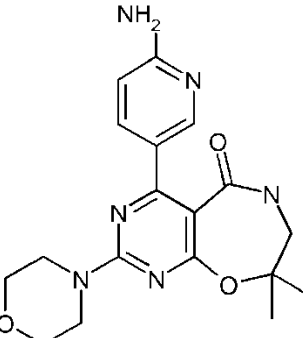
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
76		580	0,86	A
77		647	1,08	A
78		605	0,81	A

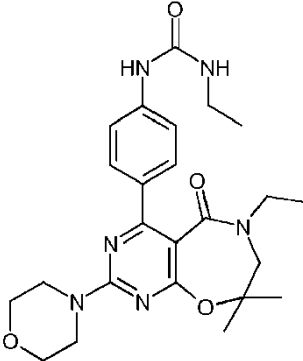
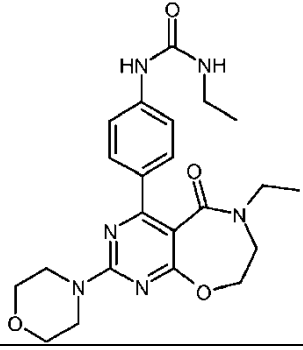
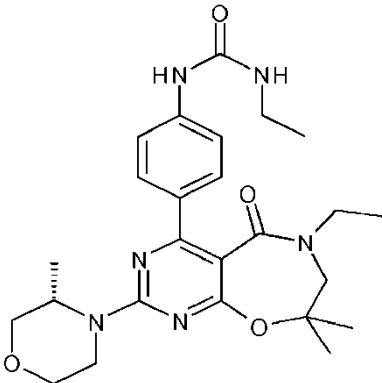
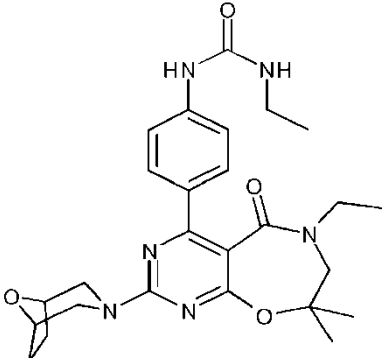
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
79		574	0,84	A
80		724	0,82	A
81		704	0,86	A

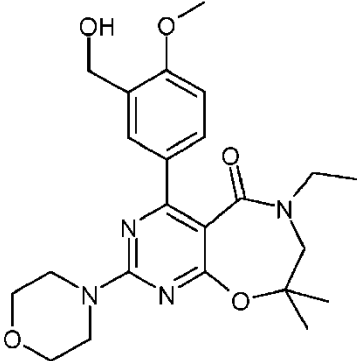
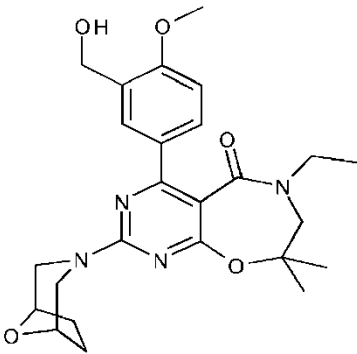
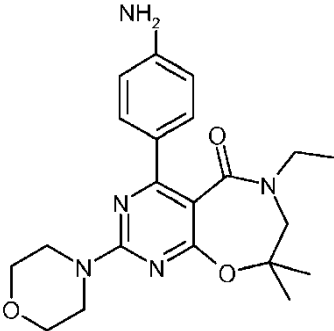
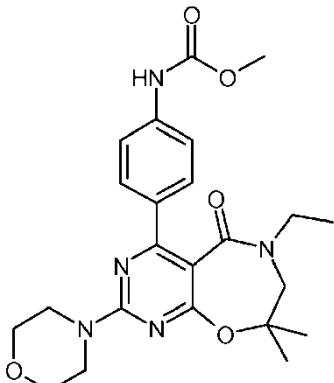
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
82		548	0,52	C
83		548	0,52	C
84		562	0,69	C

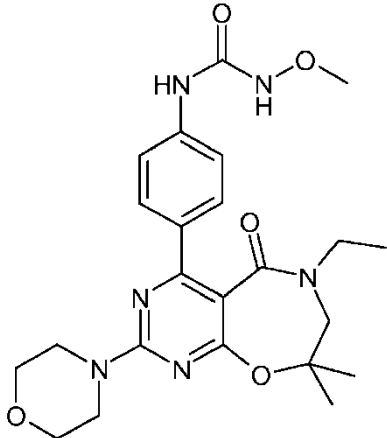
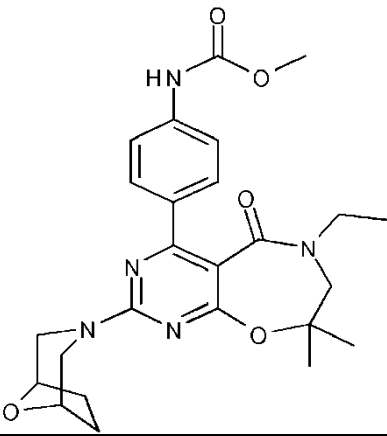
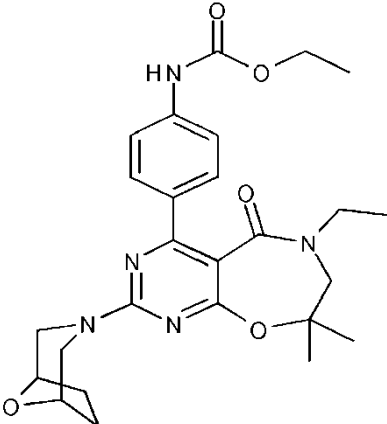
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
85		548	0,53	C
86		601	0,59	C
87		647	0,56	C

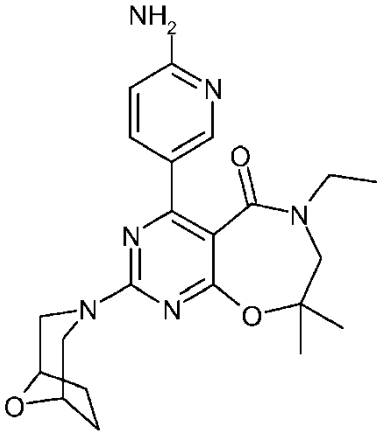
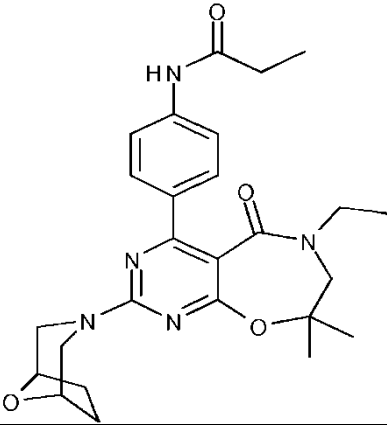
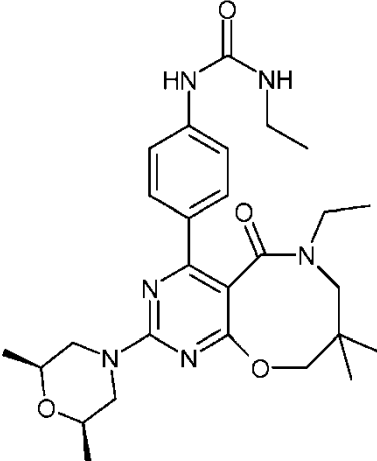
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
88		526	0,63	C
89		592	0,62	C
90		591	0,9	A
91		561	0,84	A

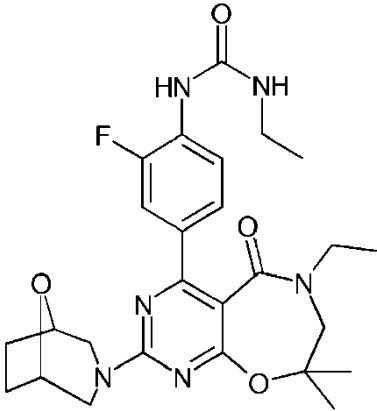
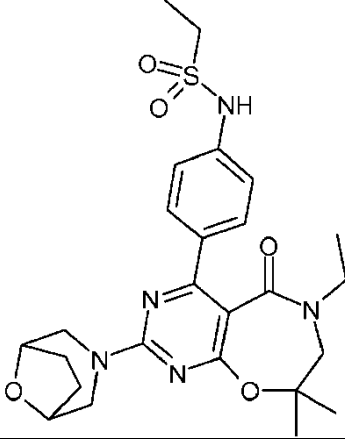
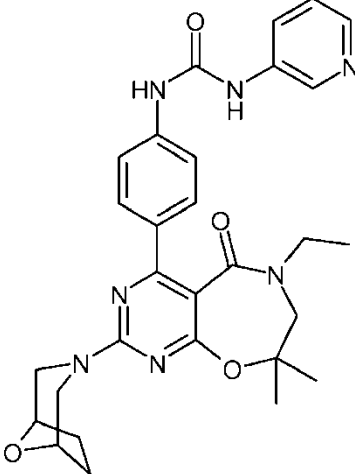
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
92		545	0,89	A
93		573	0,82	A
94		441	3,8	B
95		371	0,67	A

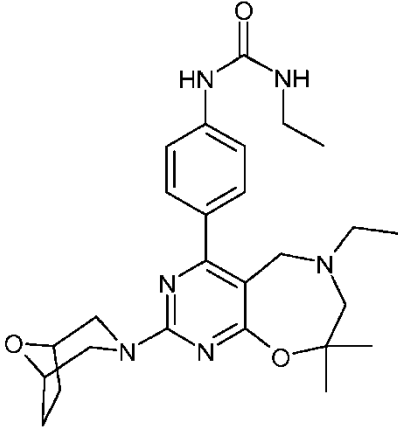
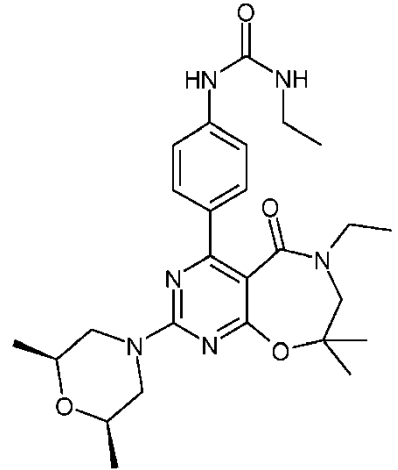
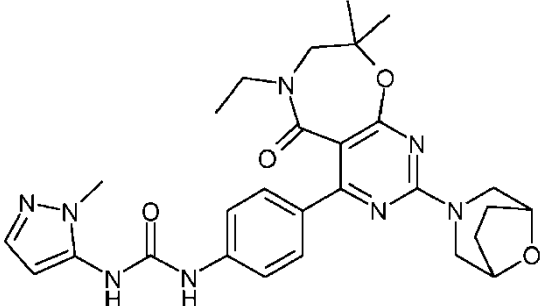
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
96		469	3,27	B
97		441	0,77	A
98		483	0,96	A
99		495	0,88	A

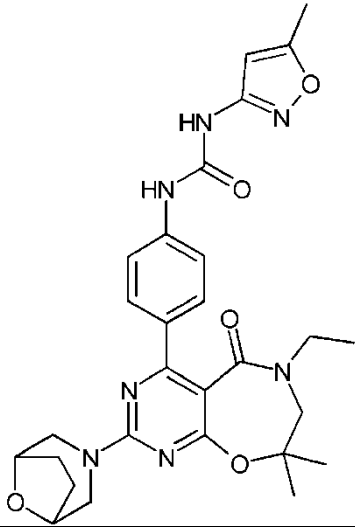
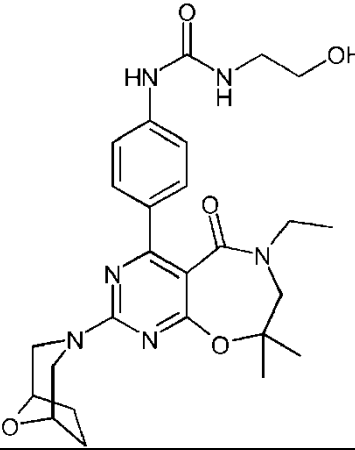
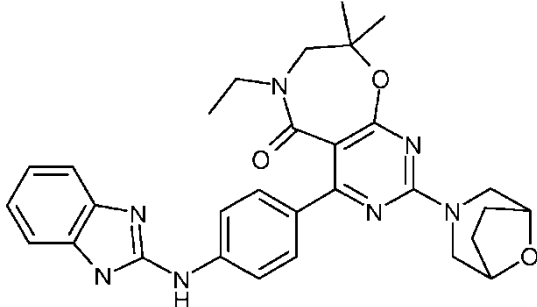
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
100		443	0,88	A
101		469	0,88	A
102		398	0,67	A
103		456	0,93	A

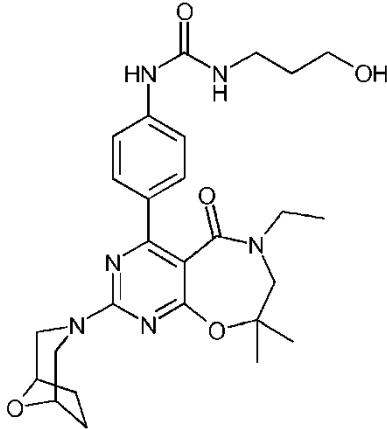
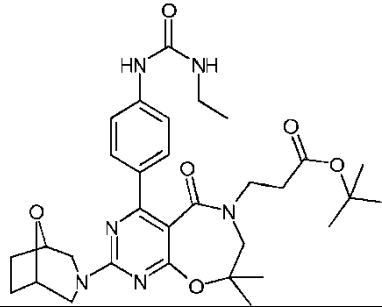
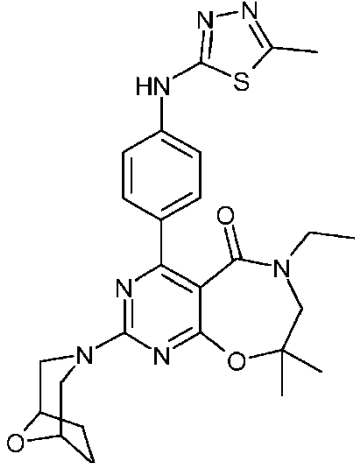
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
104		471	0,88	A
105		482	1,01	A
106		496	1,08	A

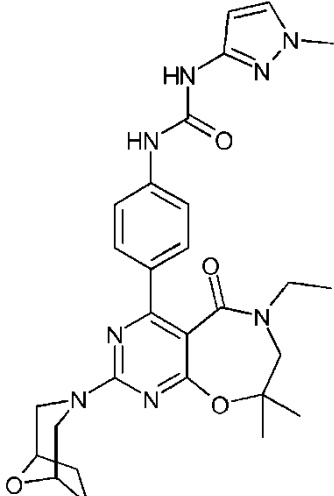
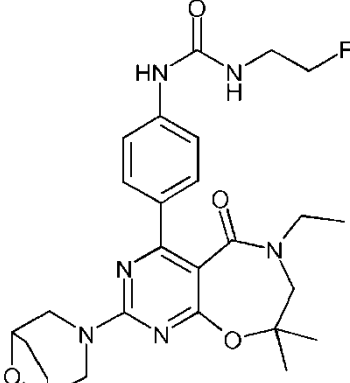
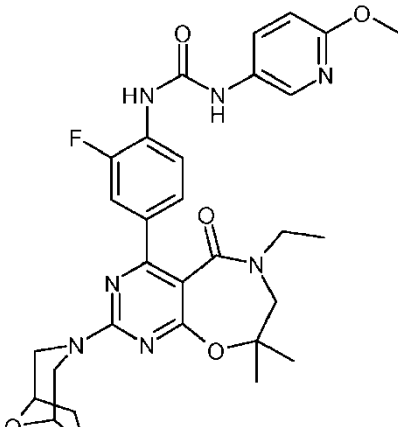
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
107		425	0,72	A
108		480	0,97	A
109		511	1,07	A

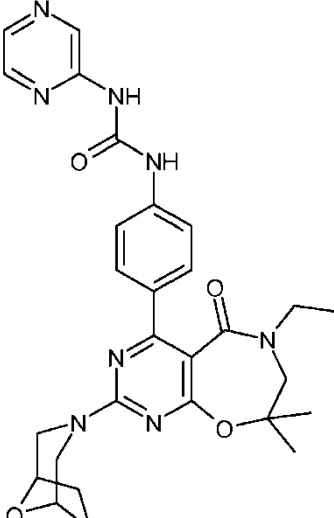
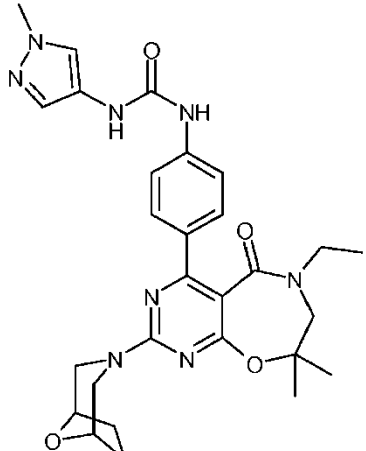
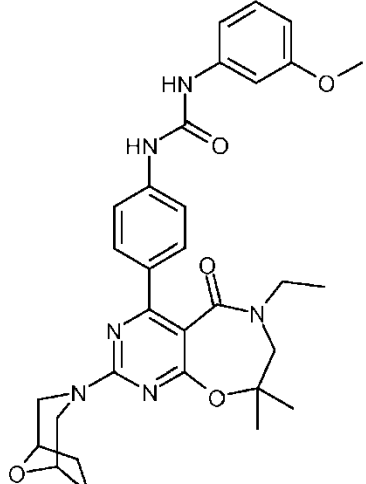
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
110		513	1	A
111		516	0,99	A
112		544	0,81	A

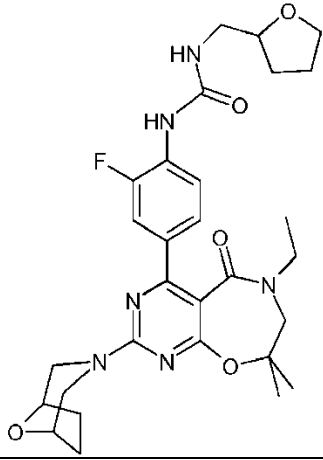
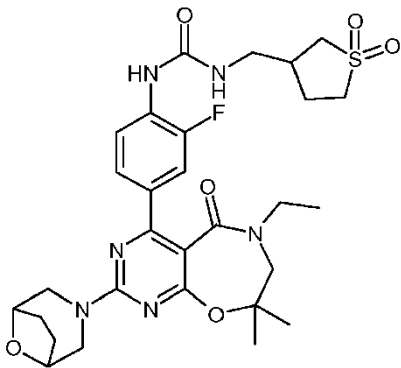
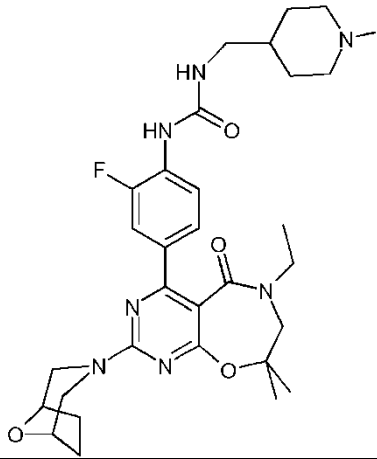
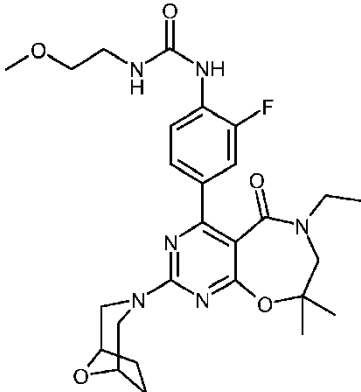
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
113		481	0,75	A
114		497	1,03	A
115		547	0,91	A

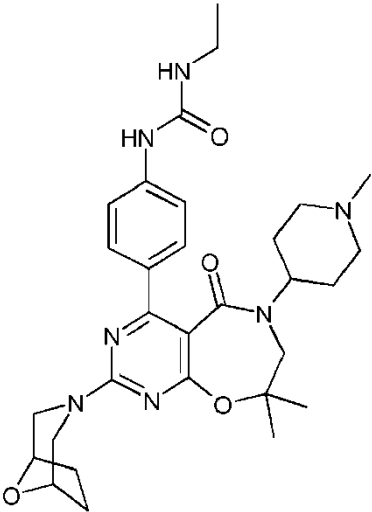
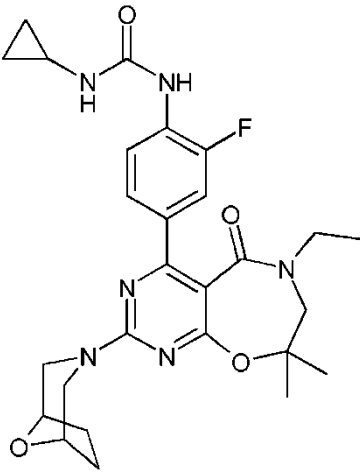
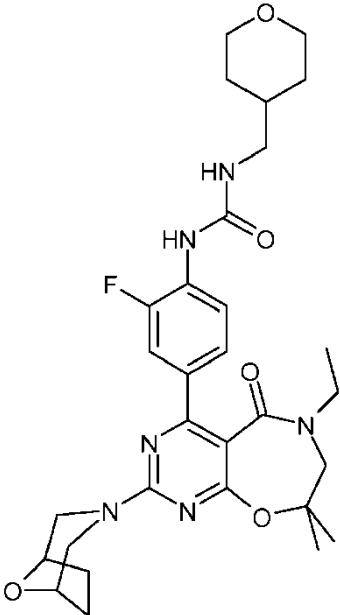
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
116		548	1,06	A
117		511	0,82	A
118		540	0,91	A

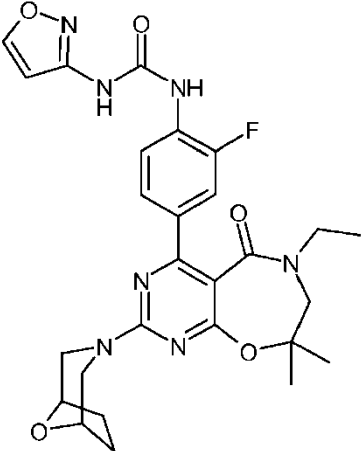
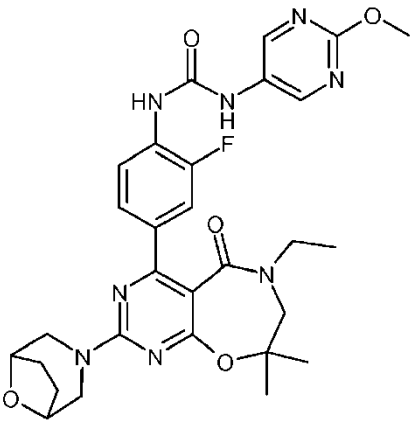
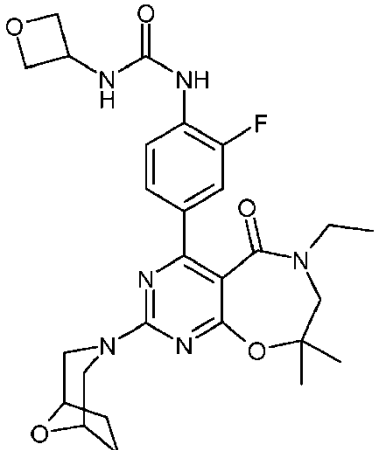
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
119		525	0,85	A
120		595	1,14	A
121		522	0,96	A

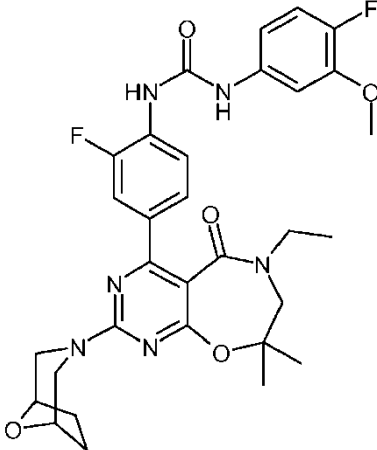
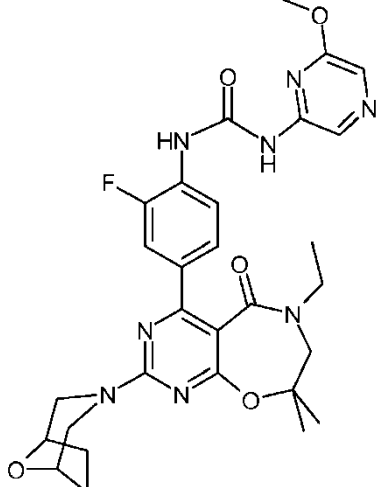
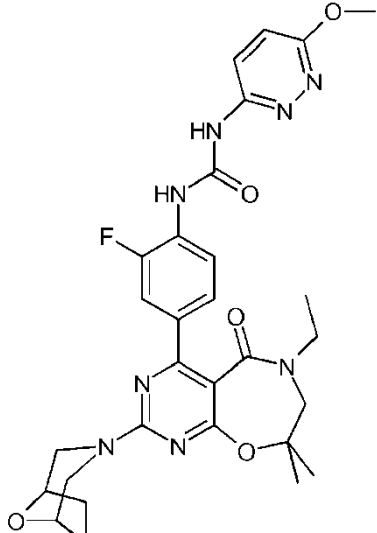
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
122	 <p>Chemical structure of compound 122: A complex molecule featuring a bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) fused to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a methyl group and an ethyl group. The bicyclic core is linked via a nitrogen atom to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further substituted with a 4-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylamino)phenylamino)phenylamino group.</p>	526	0,97	A
123	 <p>Chemical structure of compound 123: A complex molecule featuring a bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) fused to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a methyl group and an ethyl group. The bicyclic core is linked via a nitrogen atom to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further substituted with a 4-(4-(2-(2-fluoroethyl)amino)phenylamino)phenylamino group.</p>	513	0,93	A
124	 <p>Chemical structure of compound 124: A complex molecule featuring a bicyclic core (bicyclo[2.2.1]heptane) fused to a piperazine ring. The piperazine ring is substituted with a methyl group and an ethyl group. The bicyclic core is linked via a nitrogen atom to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further substituted with a 4-(4-(4-methoxy-2-pyridylamino)phenylamino)phenylamino group.</p>	592	1,2	A

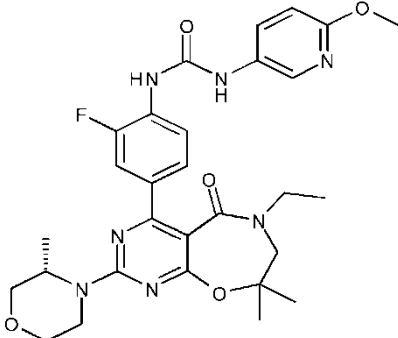
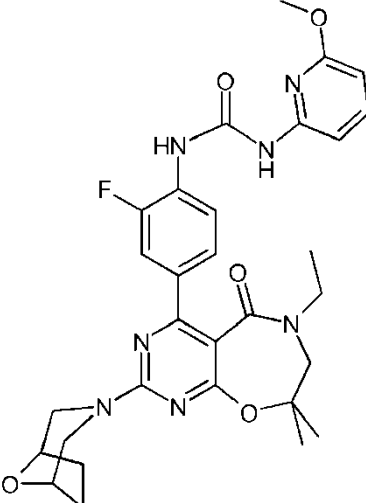
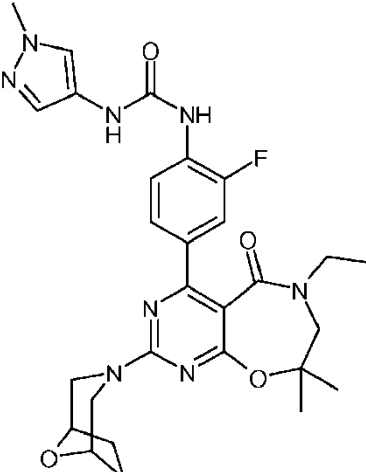
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
125		547	1,07	A
126		547	0,89	A
127		573	1,26	A

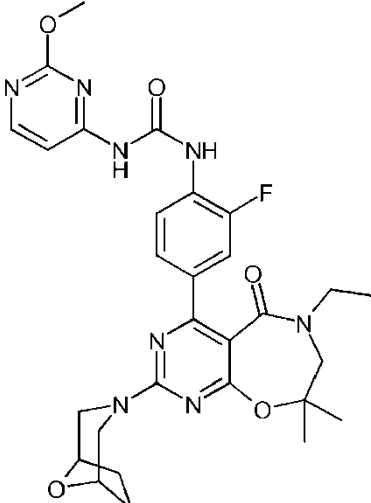
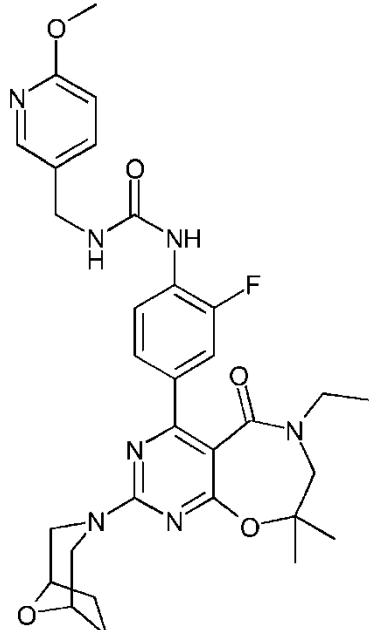
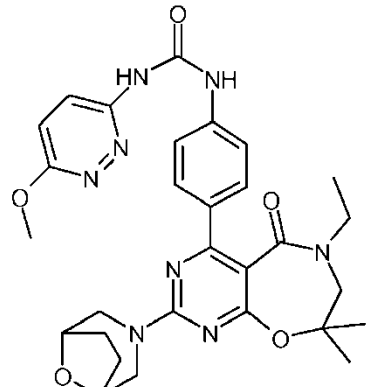
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
128		569	0,68	C
129		617	0,93	A
130		596	0,49	C
131		543	0,96	A

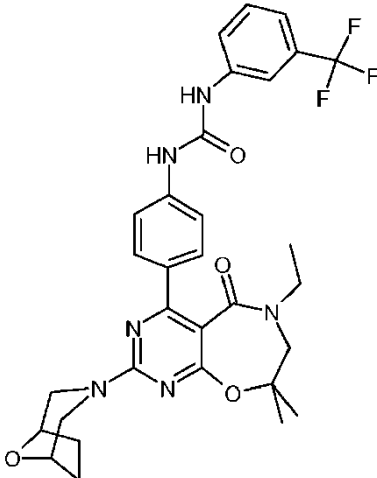
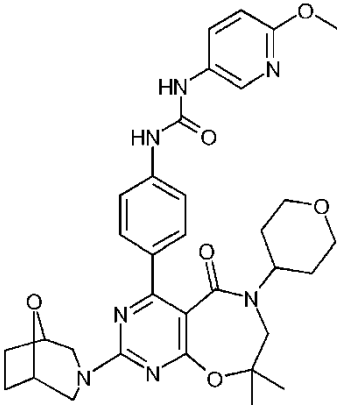
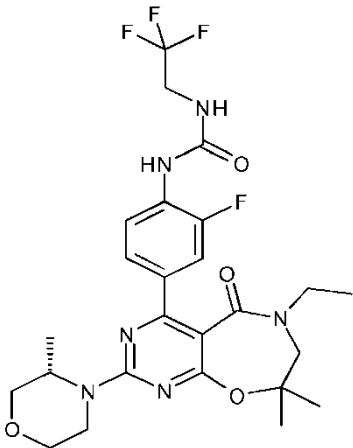
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
132		564	3,23	B
133		525	1,01	A
134		583	0,67	C

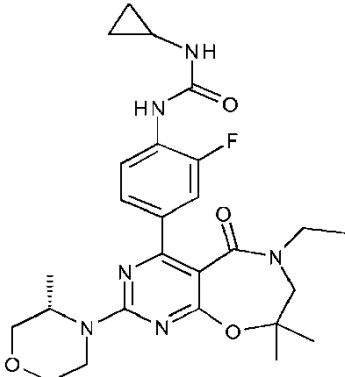
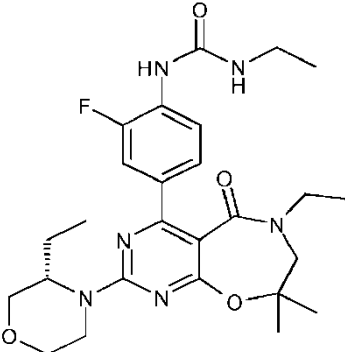
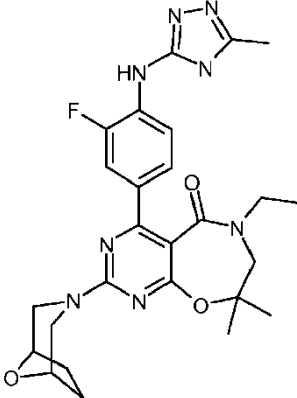
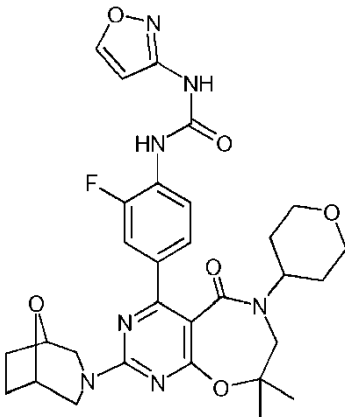
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
135		552	1,04	A
136		593	0,98	A
137		541	3,4	B

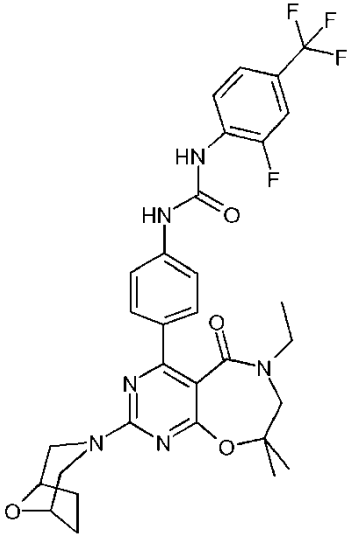
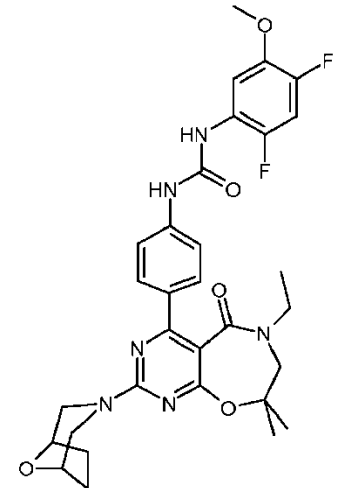
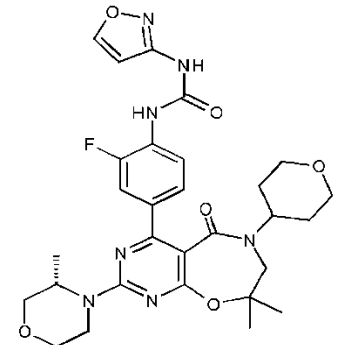
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
138		609	1,19	A
139		593	0,75	C
140		593	0,72	C

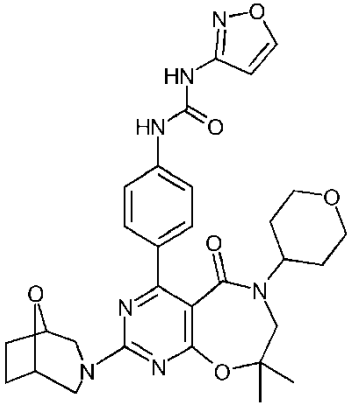
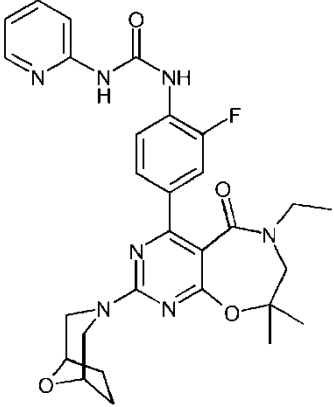
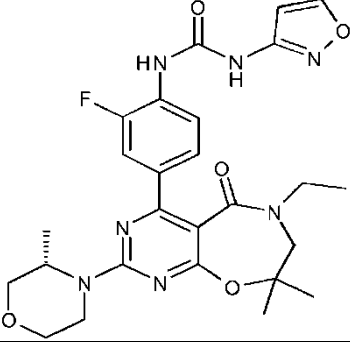
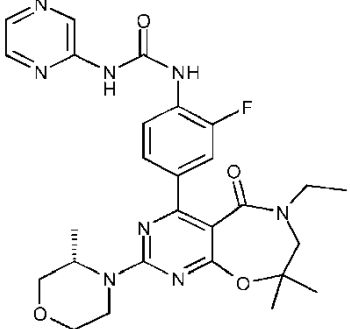
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
141		580	1,08	A
142		592	0,81	C
143		565	0,93	A

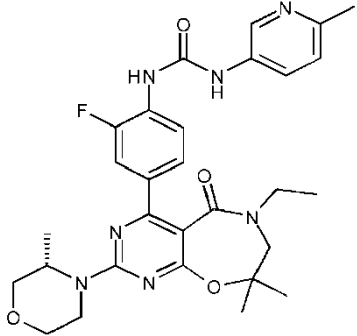
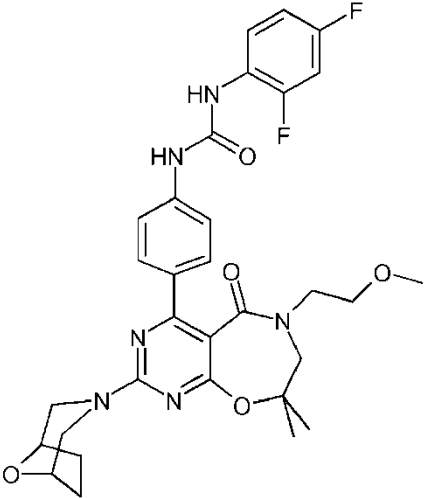
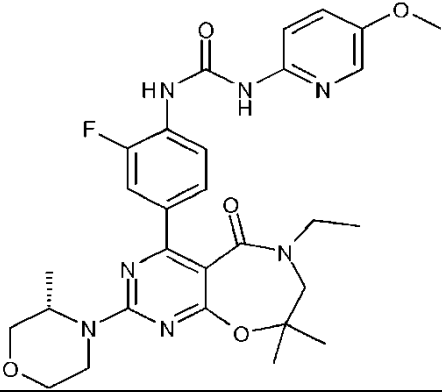
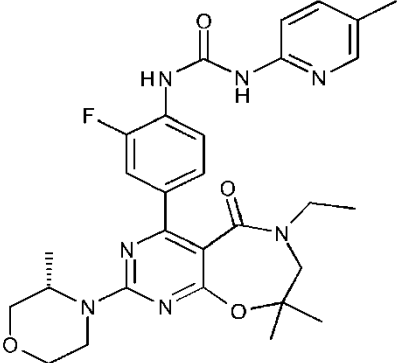
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
144		593	1,05	A
145		606	1,02	A
146		575	0,67	C

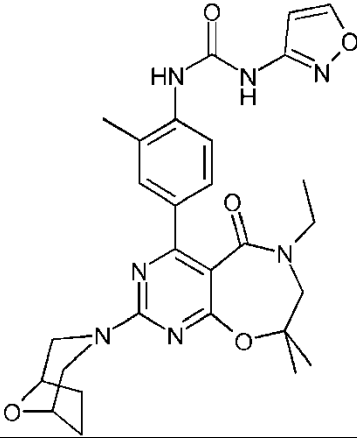
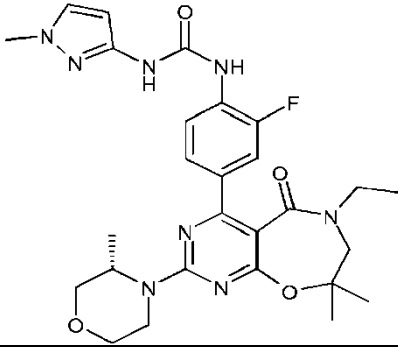
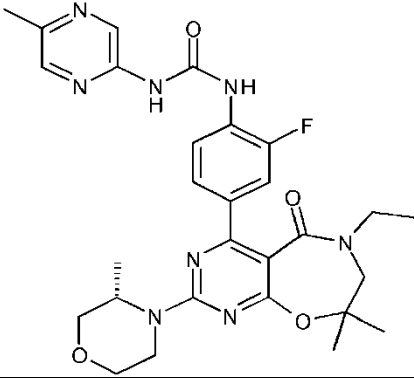
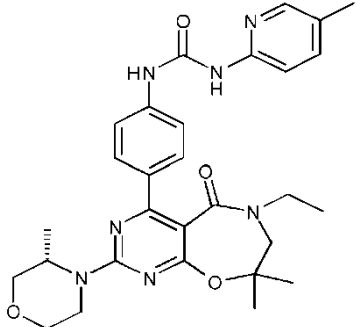
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
147		611	0,86	C
148		630	0,66	C
149		555	1,1	A

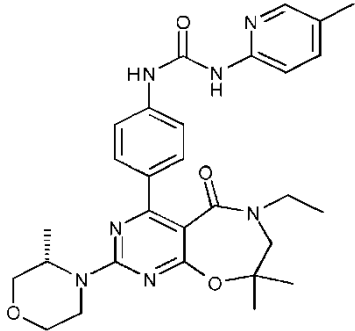
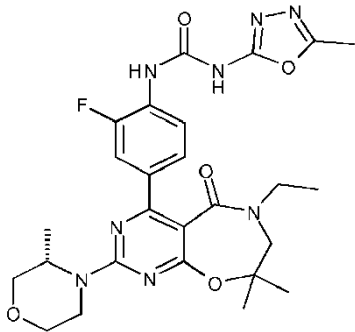
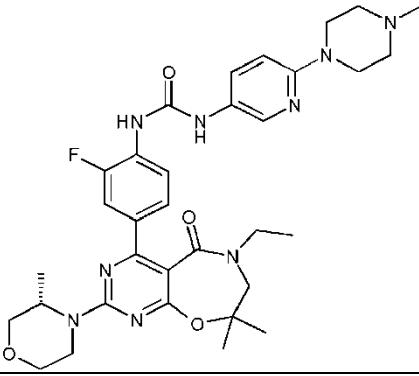
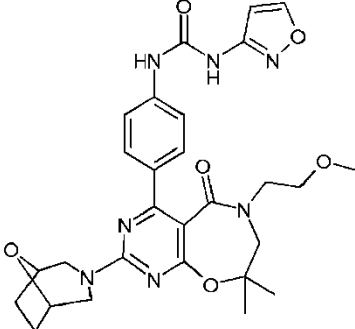
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
150		513	1,01	A
151		515	1,07	A
152		523	0,84	A
153		608	0,69	C

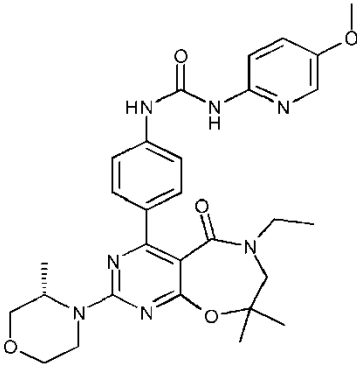
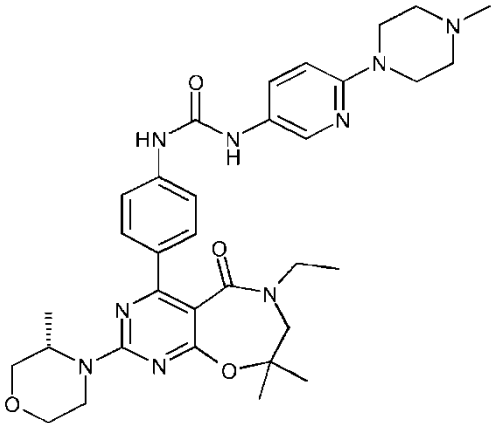
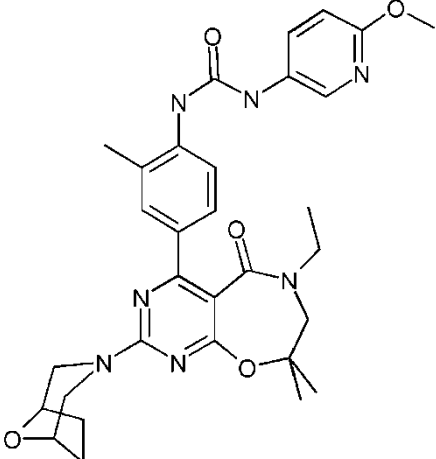
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
154		629	0,9	C
155		609	0,8	C
156		596	0,7	C

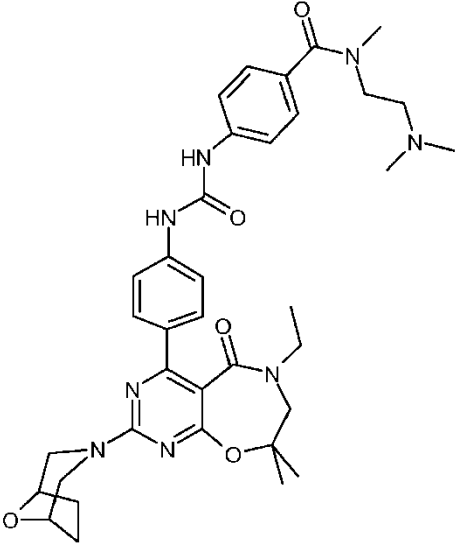
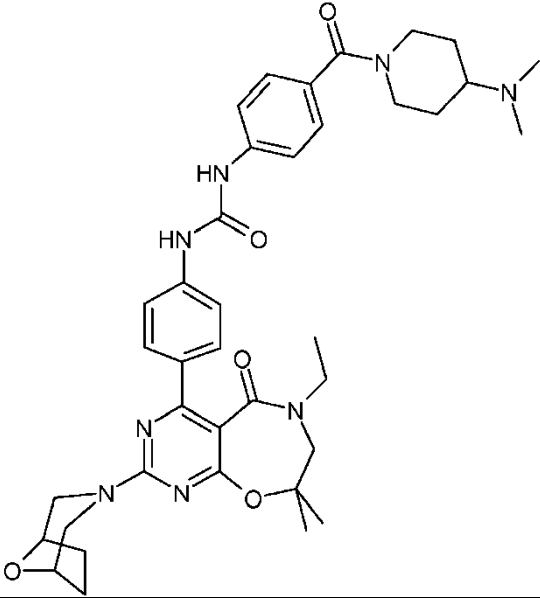
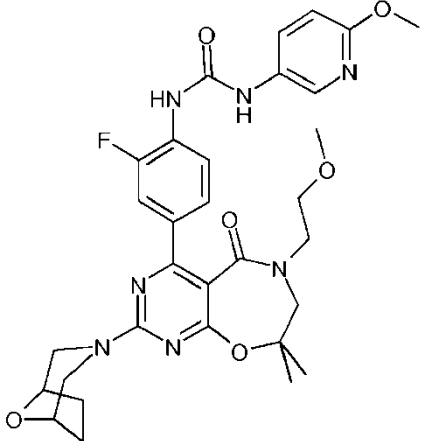
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
157		590	0,65	C
158		562	1,09	A
159		540	1,03	A
160		551	1,04	A

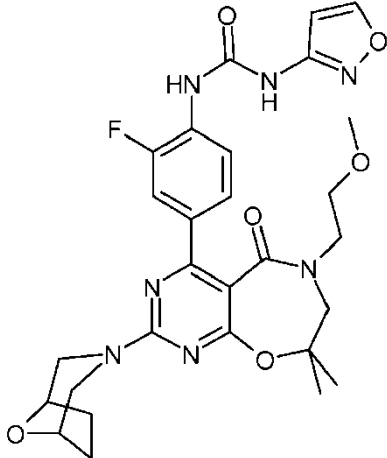
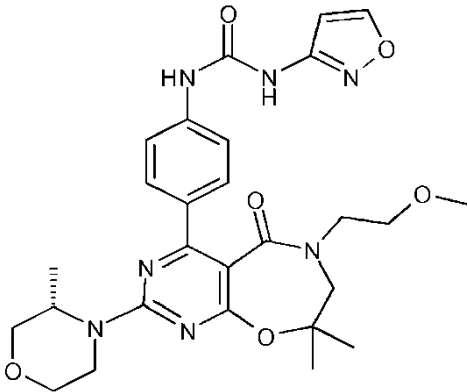
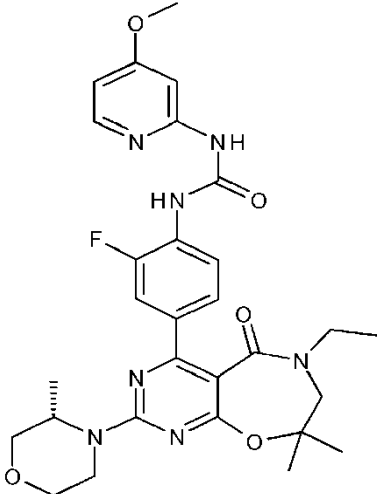
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
161		564	0,79	A
162		609	0,79	C
163		580	1,15	A
164		564	1,15	A

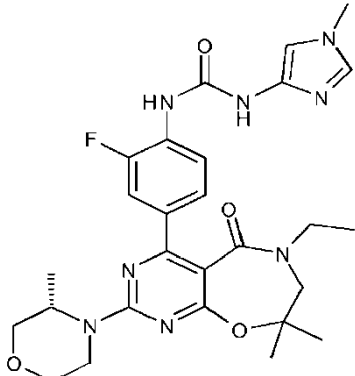
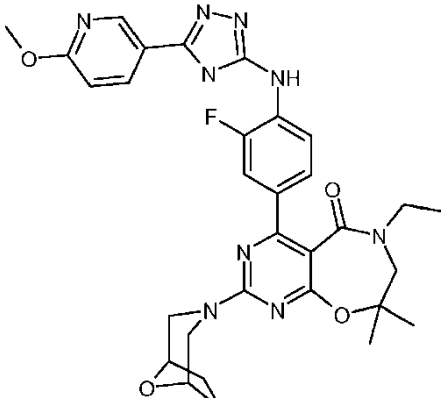
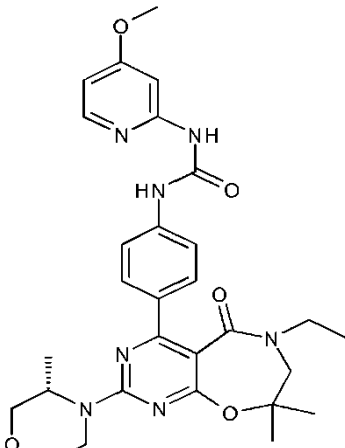
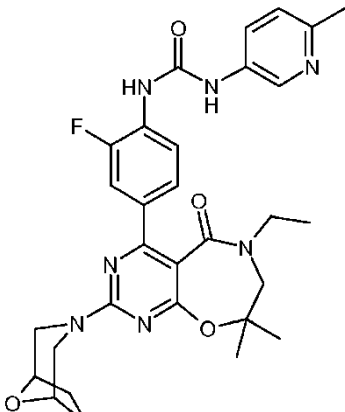
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
165		548	0,68	C
166		553	1,01	A
167		565	1,07	A
168		546	0,9	A

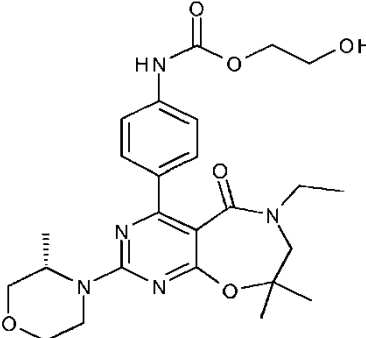
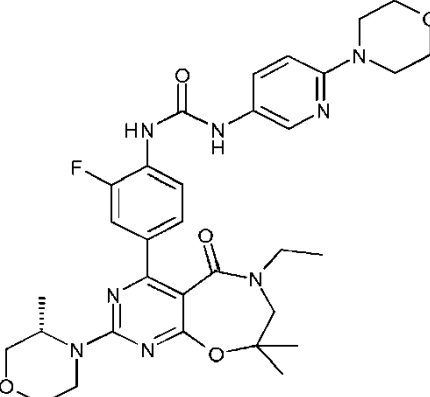
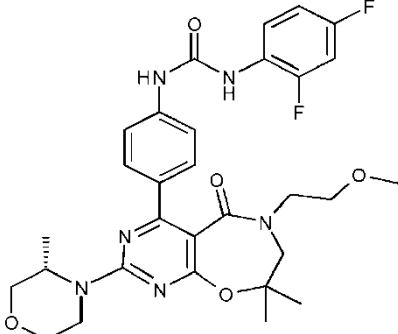
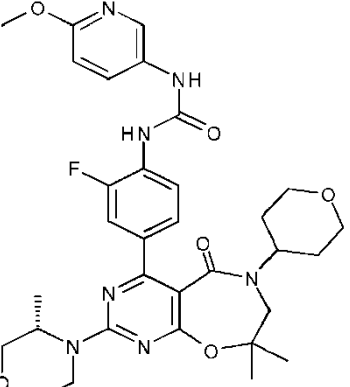
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
169		546	1,01	A
170		555	0,95	A
171		648	0,81	A
172		564	0,66	C

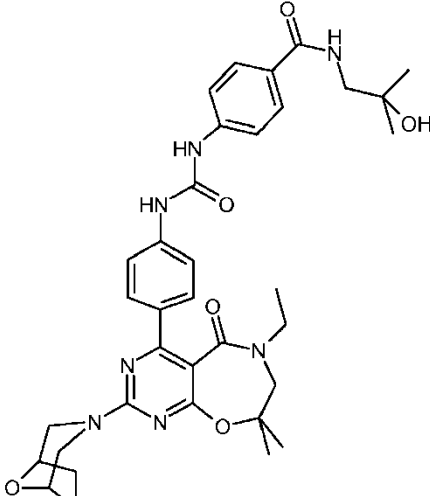
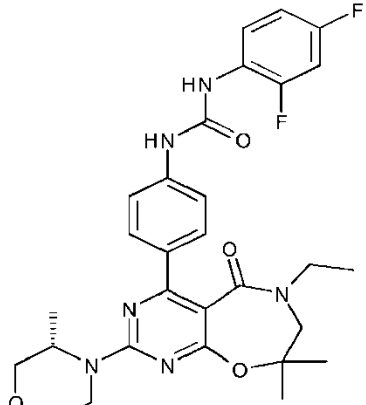
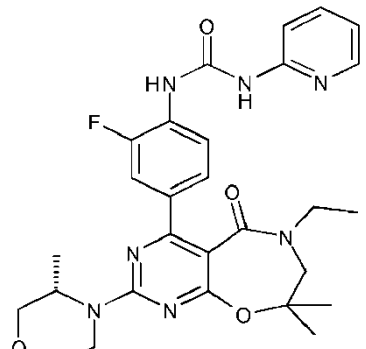
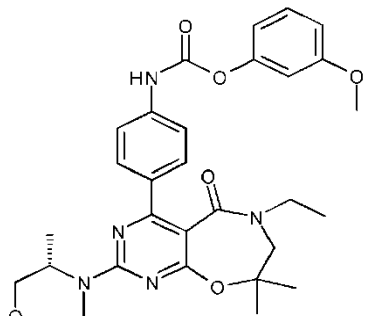
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
173		562	1,06	A
174		630	0,76	A
175		588	0,69	C

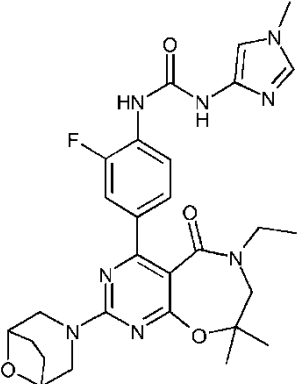
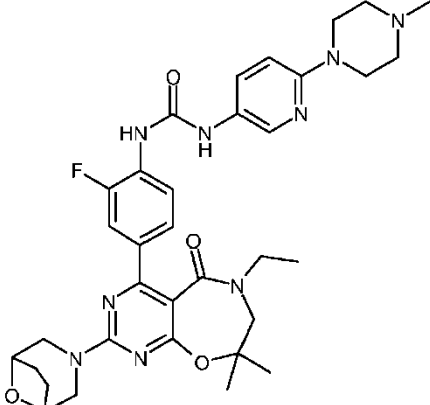
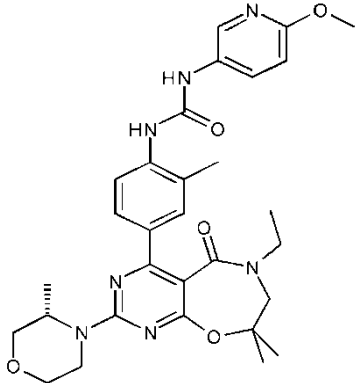
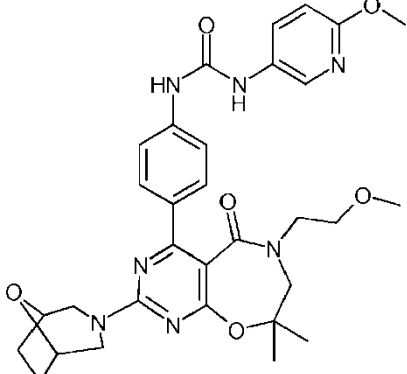
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
176		671	0,51	C
177		697	0,5	C
178		622	0,76	C

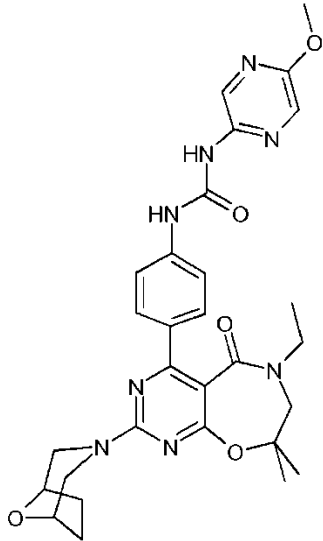
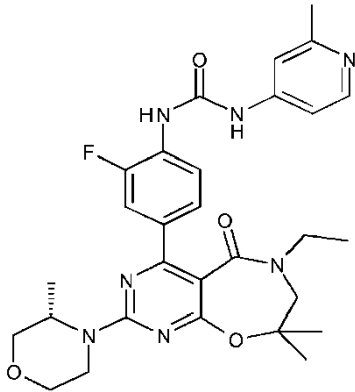
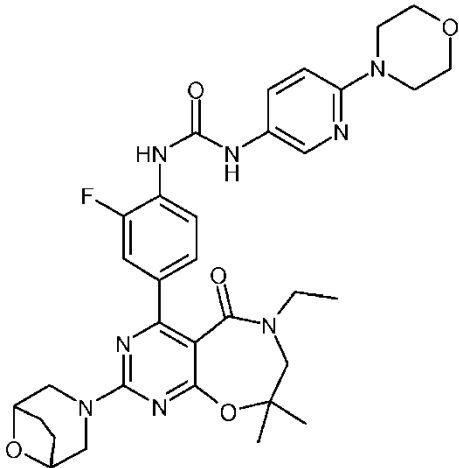
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
179		582	0,7	C
180		552	0,67	C
181		580	0,99	A

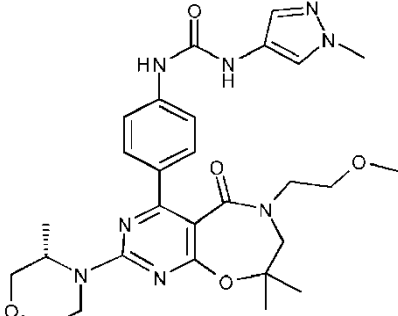
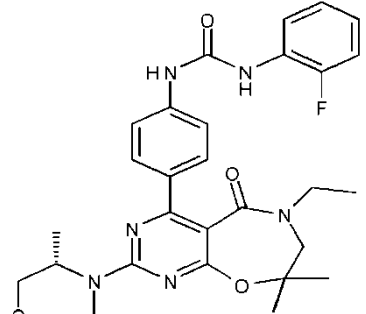
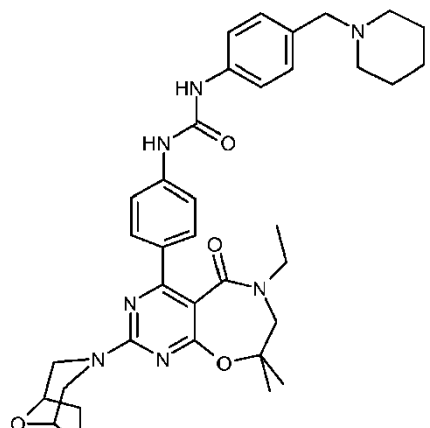
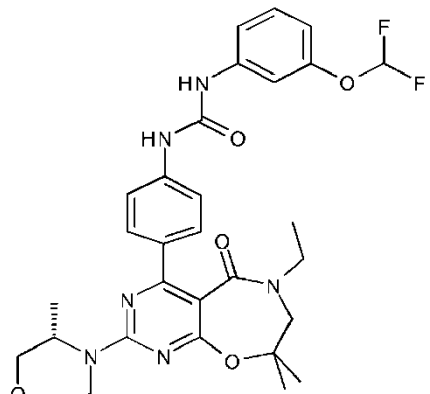
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
182		553	0,8	A
183		616	1,04	A
184		562	0,87	A
185		576	0,78	A

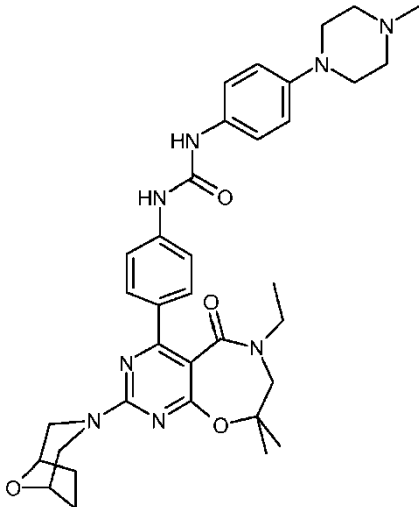
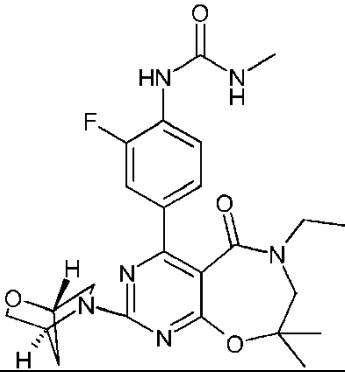
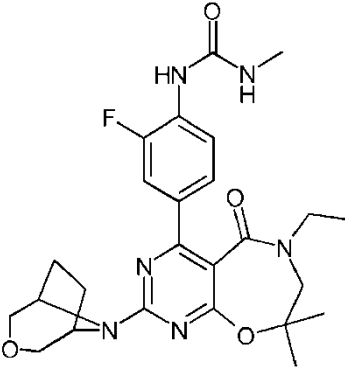
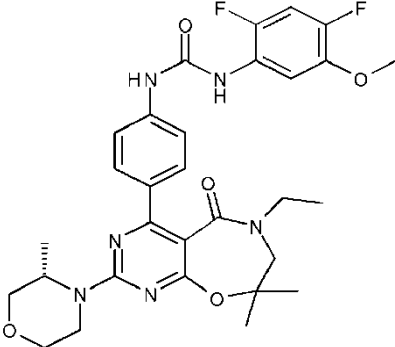
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
186		500	0,88	A
187		635	0,86	A
188		597	3,13	D
189		636	4,38	D

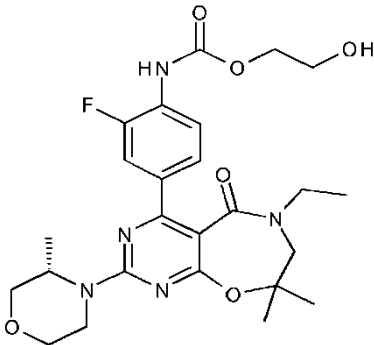
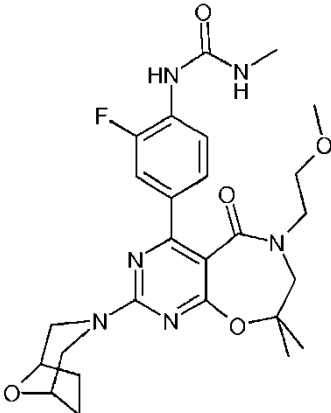
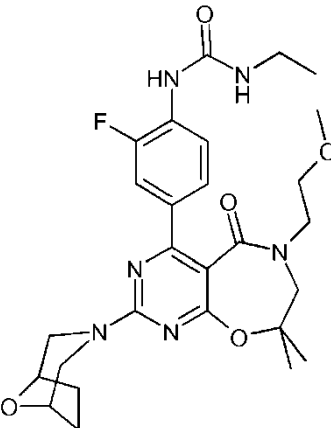
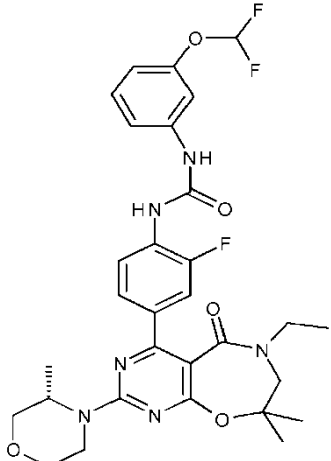
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
190		658	2,49	D
191		567	0,81	C
192		550	1,1	A
193		562	1,19	A

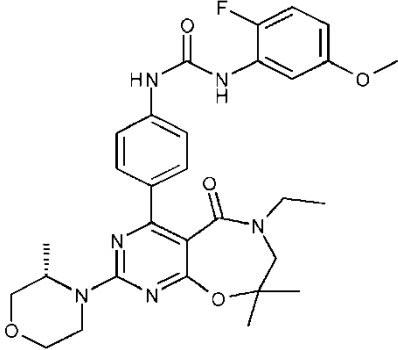
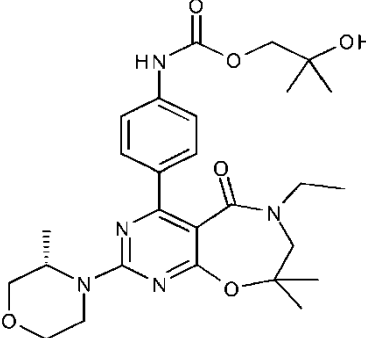
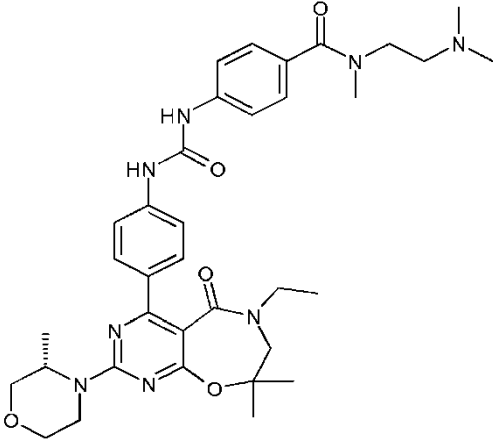
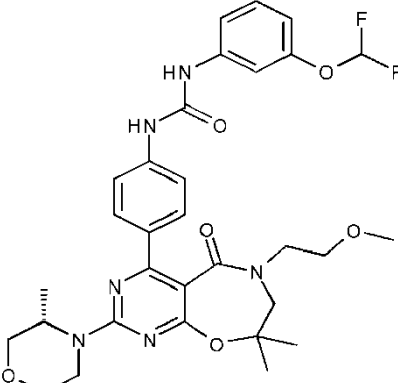
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
194		565	0,75	A
195		660	0,78	A
196		576	0,71	C
197		604	0,67	C

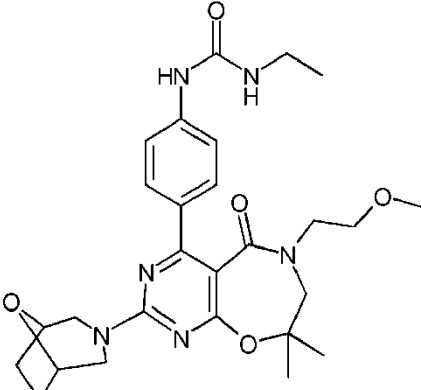
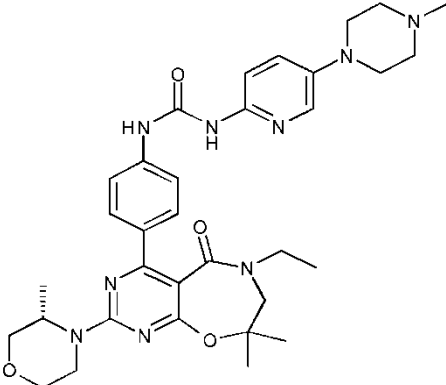
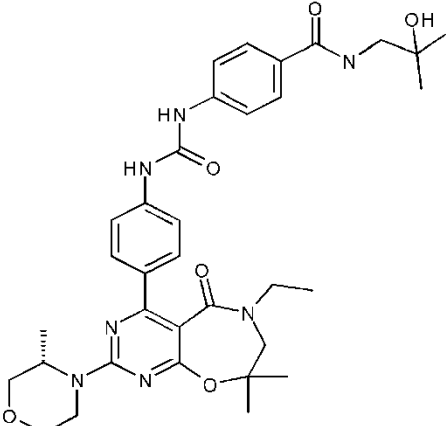
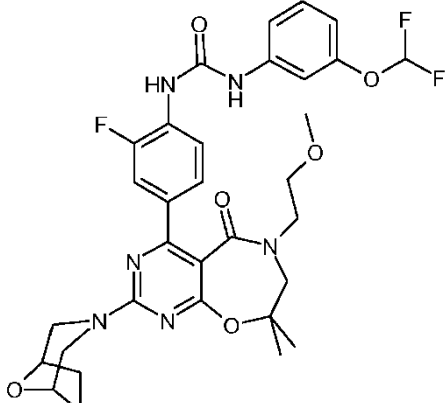
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
198		575	0,72	C
199		564	0,81	A
200		647	0,85	A

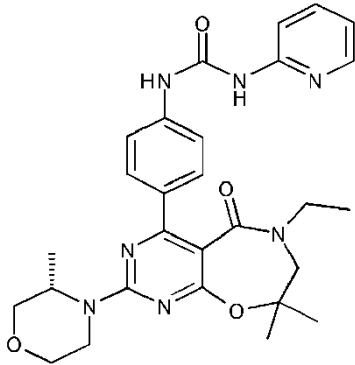
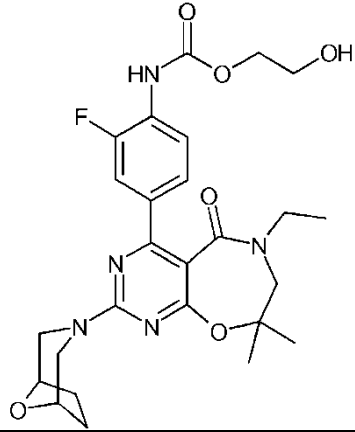
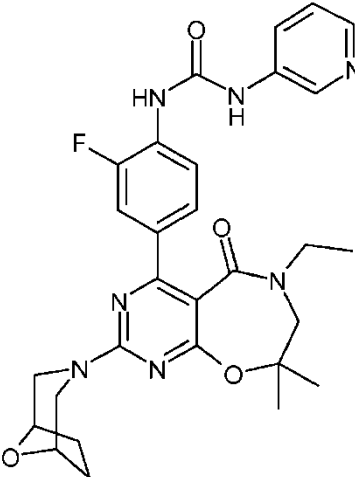
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
201		565	0,6	C
202		549	0,8	C
203		640	0,54	C
204		597	0,82	C

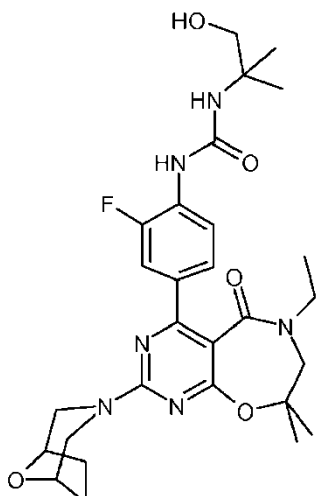
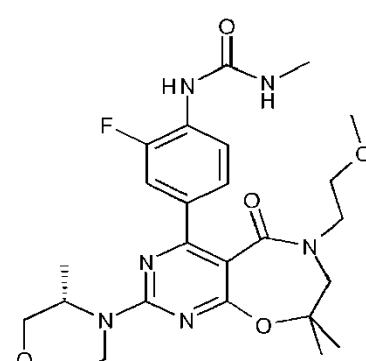
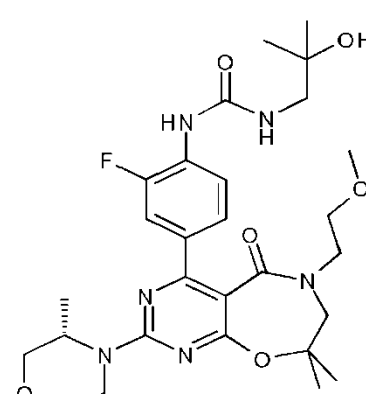
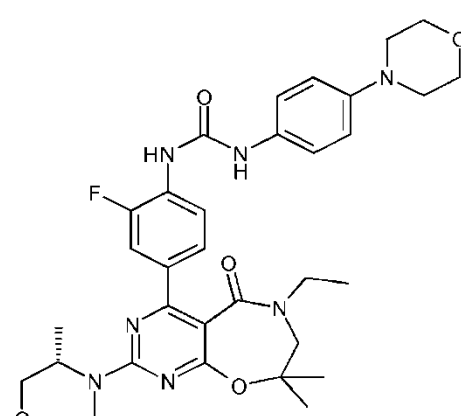
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
205		641	0,51	C
206		485	0,77	A
207		499	0,89	A
208		597	0,81	C

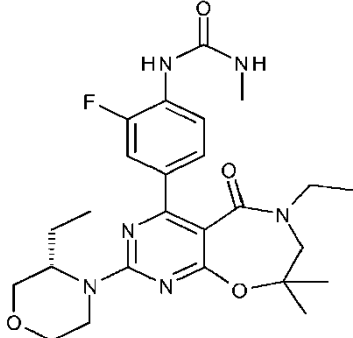
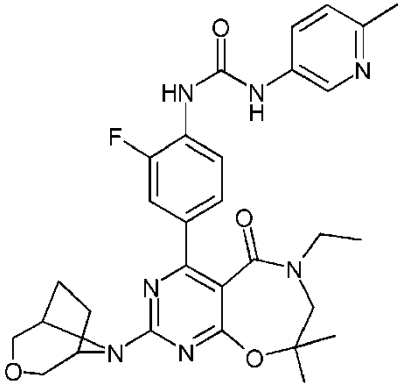
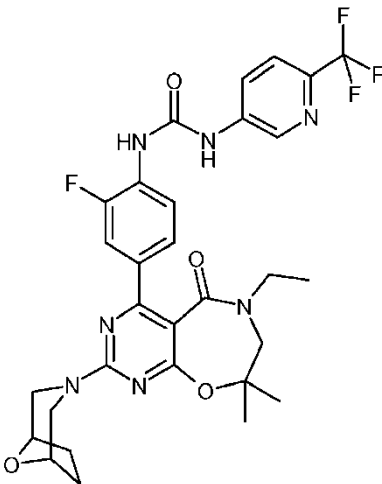
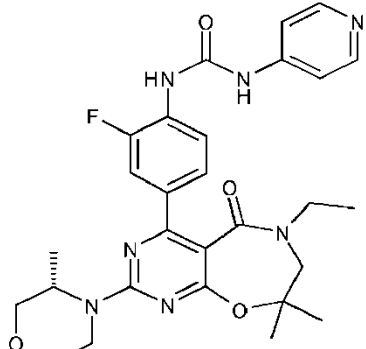
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
209		518	0,92	A
210		529	0,61	C
211		543	0,66	C
212		615	0,86	C

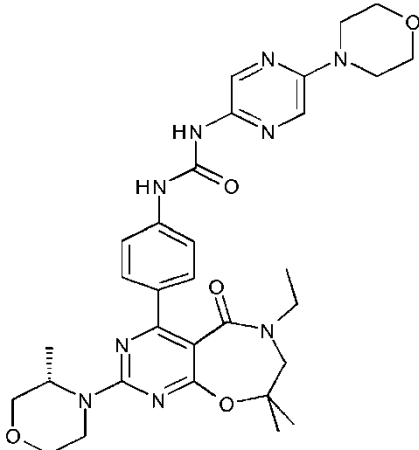
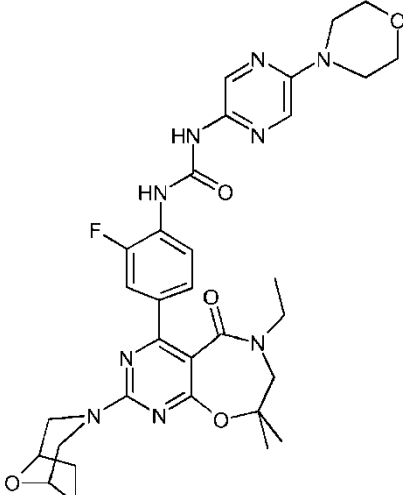
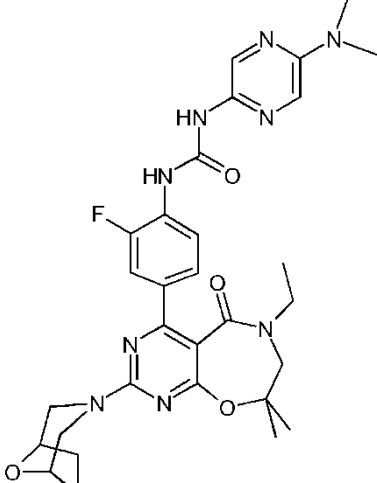
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
213		579	0,81	C
214		528	0,98	A
215		659	0,52	C
216		627	0,82	C

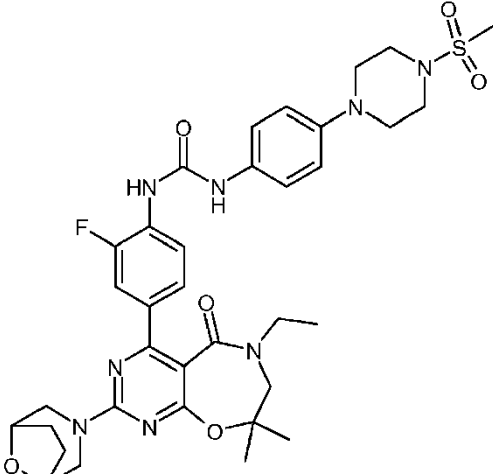
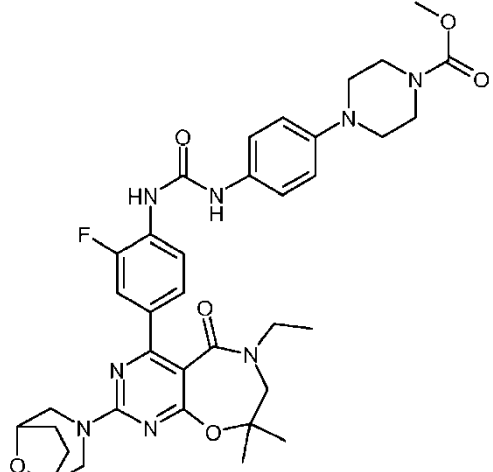
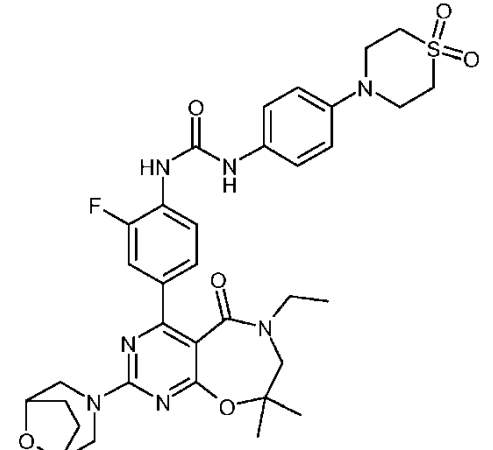
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
217		525	0,62	C
218		630	0,75	A
219		646	0,64	C
220		657	0,84	C

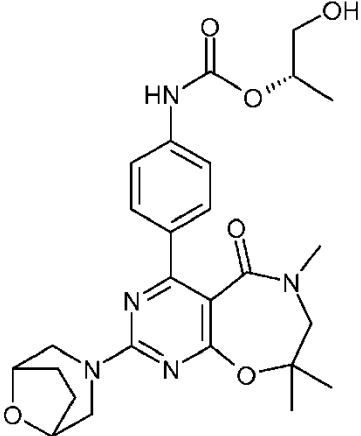
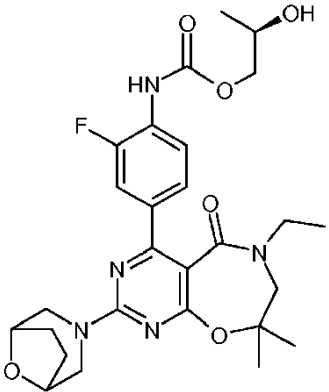
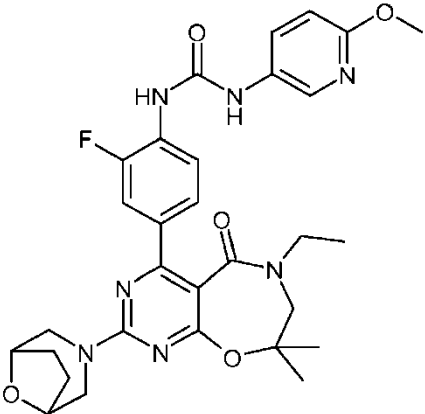
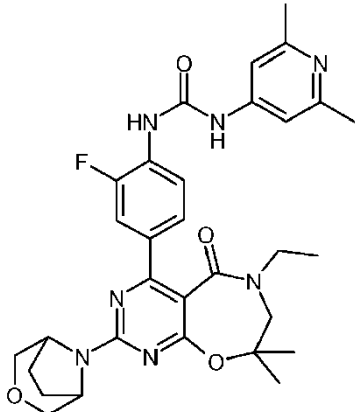
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
221		532	1,01	A
222		530	0,88	A
223		562	0,8	A

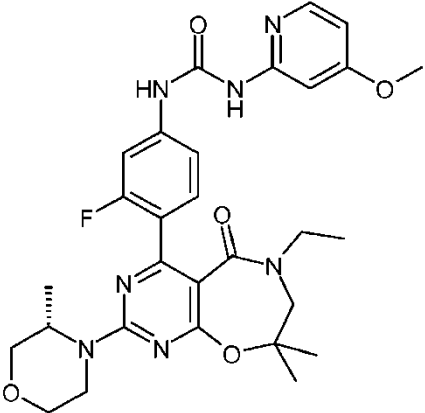
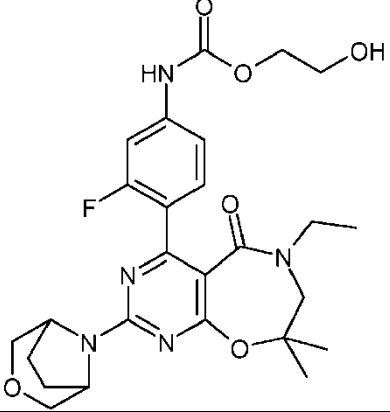
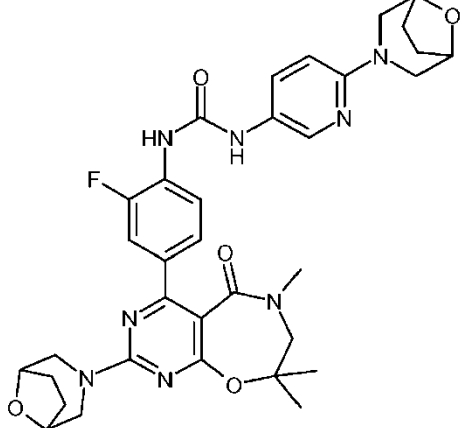
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
224		557	0,66	C
225		517	0,63	C
226		575	0,64	C
227		634	0,97	A

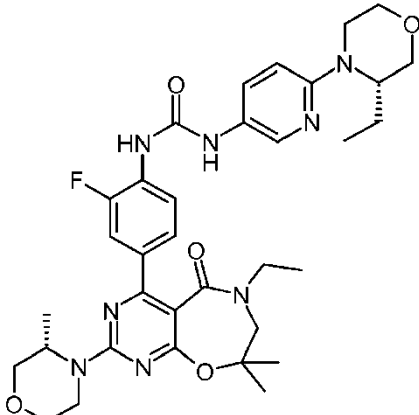
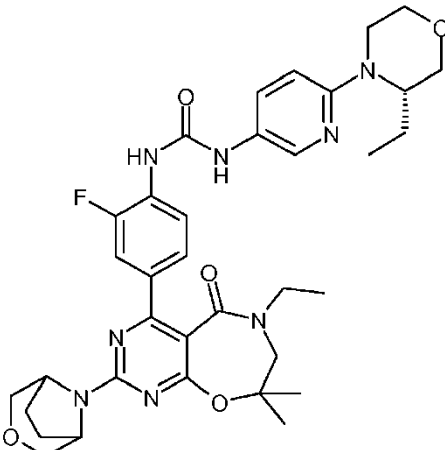
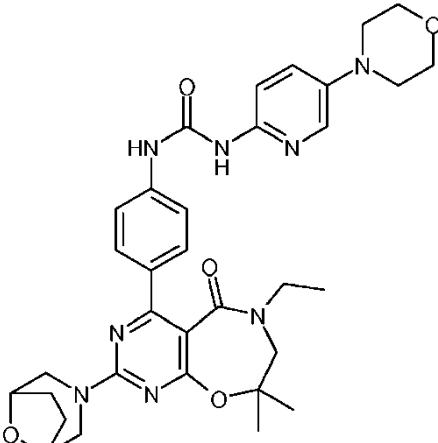
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
228		501	0,98	A
229		576	0,84	A
230		630	1,2	A
231		550	0,82	A

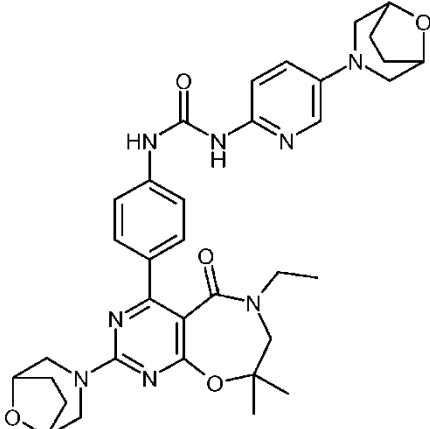
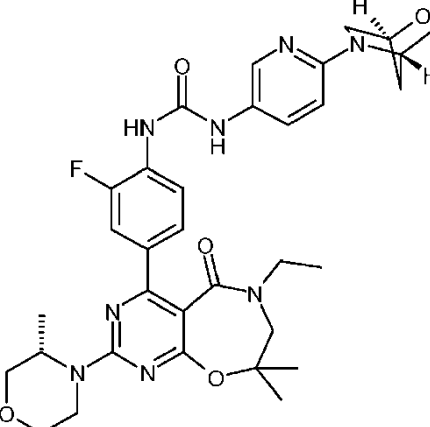
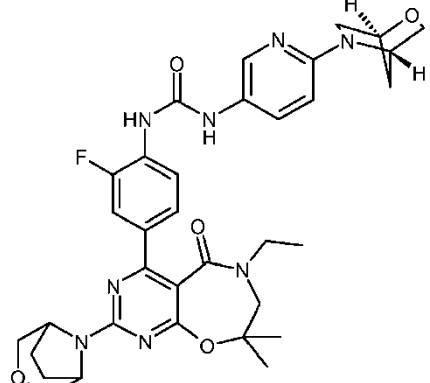
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
232		618	0,71	C
233		648	0,74	C
234		606	0,76	C

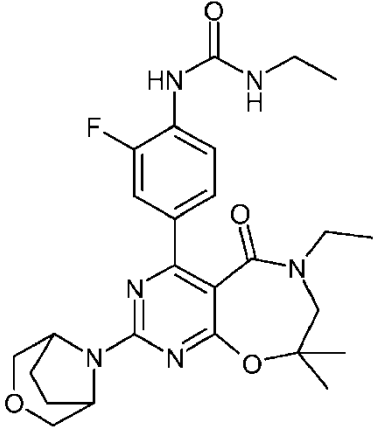
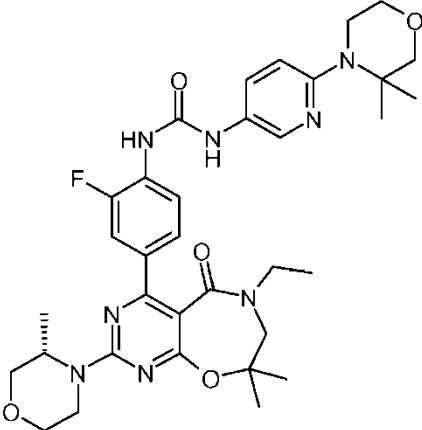
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
235		723	1,04	A
236		703	0,97	A
237		694	1,01	A

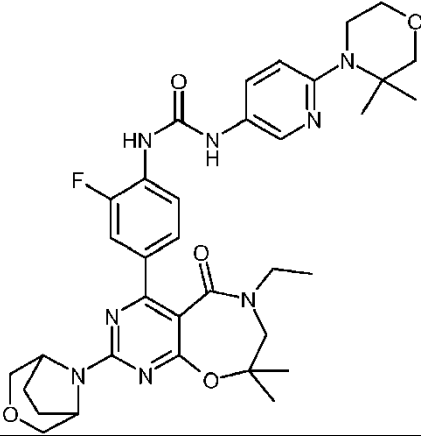
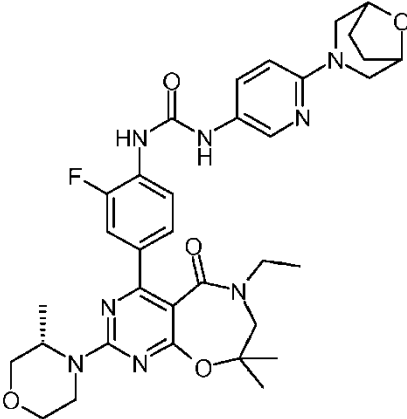
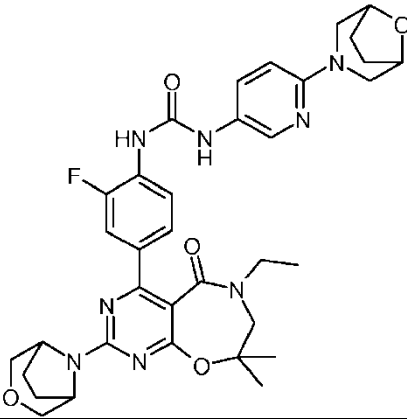
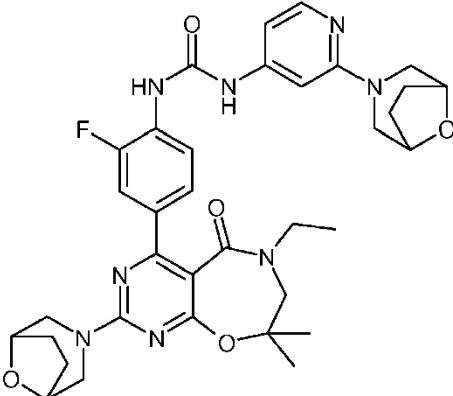
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
238		512	0,6	C
239		544	0,66	C
240		592	1,03	A
241		590	0,80	A

Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
242		580	0,64	C
243		530	0,64	C
244		659	0,56	C

Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
248		663	1,28	A
249		675	0,92	A
250		629	0,63	C

Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
251		655	0,65	C
252		647	0,84	A
253		659	0,82	A

Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
254		525	0,98	A
255	 <p>The chemical structure of compound 255 features a central pyrimidopyridine bicyclic core. Attached to this core are: a morpholine ring, a 4-ethylpiperidin-2-one ring, and a 4-fluorophenyl ring. The 4-fluorophenyl ring is further substituted with an ethylamide group (-NH-C(=O)-NH-CH2-CH3).</p>	513	0,97	A
256	 <p>The chemical structure of compound 256 is similar to 255, but with a morpholine ring instead of a piperidine ring. The morpholine ring is substituted with a tert-butyl group and a methyl group, with the methyl group shown with a dashed bond indicating stereochemistry. The rest of the structure, including the pyrimidopyridine core, the 4-ethylpiperidin-2-one ring, and the 4-fluorophenyl ring with an ethylamide group, is identical to compound 255.</p>	663	0,96	A

Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
257		675	0,95	A
258		661	0,87	A
259		673	0,85	A
260		673	0,84	A

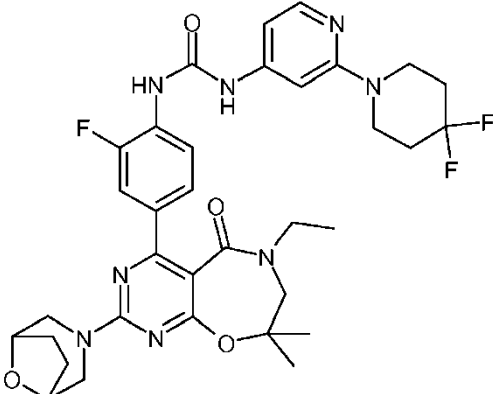
Ejemplo	Estructura	Masa	Tr (min)	Método de LC/MS
261		680	0,90	A

Tabla 3: Estructuras químicas y propiedades físicas de una serie de ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención.

Aplicación terapéutica

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se sometieron a ensayos farmacológicos para determinar su efecto inhibitor en mTOR y el efecto de los dos complejos mTORC1 y mTORC2.

Los ensayos consistían en medir la actividad in vitro de los compuestos de la invención en mTOR y también en PI3K α , Akt-pS473 y en la proliferación de células U87MG. Las actividades inhibitoras se dan por la concentración que inhibe 50% de la actividad de mTOR, PI3K α , Akt-pS473 o la proliferación de células U87MG.

- 10 Modelo 1: Ensayo enzimático de mTOR por TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo).

El ensayo detecta la fosforilación del sustrato GFP-4EBP1 usando un anticuerpo marcado con terbio que es específico para el epítipo de fosfo-Thr46. La unión del Tb-anticuerpo al péptido GFP fosforilado permite la transferencia de energía desde el Tb, excitado a 340 nm, al GFP con un aumento de la emisión de fluorescencia del GFP a 520 nm. El ensayo se lleva a cabo en un formato de 96 pocillos (placa de 96 pocillos de medio fondo plano negro Corning/Costar 96, ref. 3694) en un volumen total de 30 μ l. A 1 μ l de inhibidor en DMSO al 100% se añaden (concentraciones finales) GFP-4EBP1 400 nM (Invitrogen PV4759), ATP 8 μ M, enzima 200 ng/ml (aa recombinante humano mTOR 1360-2549, Invitrogen PV4753) en un tampón de HEPES 50 mM a pH 7,5, EGTA 1 mM, MnCl₂ 10 mM, BSA 0,1 mg/ml, glicerol al 0,5%, NV-10 0,1 mg/ml, DTT 2 mM. La mezcla se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se recogen 10 μ l de la solución y la reacción se inactiva por adición de 10 μ l de solución de Tb-anticuerpo (Invitrogen PV4757)/EDTA (Tb-Ac 2 nM y EDTA 10 mM final). Después de 60 minutos a temperatura ambiente, se mide la fluorescencia a 490 nm, de la emisión de Tb, y a 520 nm, de la emisión GFP, en un lector BMG PHERAstar equipado con un filtro LanthascreenTM (excitación a 340 nm, emisión a 490 y 520 nm). Los resultados se dan en forma de la relación 520/490.

- 25 Los valores de CI50 se determinan por la preparación de diluciones sucesivas de tres veces en una escala de al menos 10.000.

Modelo 2: Ensayo enzimático de PI3K α por medición del consumo de ATP.

El ensayo usa un sistema de luciferina/luciferasa para medir la concentración de ATP y su consumo durante la reacción enzimática. El ensayo se lleva a cabo en un formato de 96 pocillos (placa de 96 pocillos de medio fondo plano negro Corning/Costar 96, ref. 3694) en un volumen total de 30 μ l.

A 1 μ l de inhibidor en DMSO al 100% se añaden (concentraciones finales) 50 μ M del sustrato PIP2 ((4,5-bisfosfato de L- α -fosfatidil-D-mioinositol, Echelon 117P-4516-0500), ATP 2 μ M y PI3K α 1,7 μ g/ml (p110 α /p85 α , Invitrogen PV4788) en un tampón de Tris/HCl 50 mM a pH 7,5, EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, Chaps al 0,03%, DTT 1 mM). Después de 90 minutos la reacción se inactiva por adición de 20 μ l/pocillo de reactivo KinaseGlo (Promega V6713). Después de 10 minutos en la oscuridad, se lee la luminiscencia en el lector de microplaca PHERAStar (leyendo a 0,8 s/pocillo).

Los valores de CI50 se determinan por la preparación de diluciones sucesivas de tres veces en una escala de al menos 10.000.

Modelo 3: Ensayo celular de la fosforilación del epítipo S473 de la proteína Akt en la línea U87MG por un ensayo

ELISA

Principio

5 Partiendo de un lisado celular, se mide la fosforilación de la serina-473 de la AKT quinasa por un ensayo ELISA de tipo sándwich usando un anticuerpo de captación anti-AKT y un anticuerpo de detección anti-AKT fosfo-serina-473. Se genera una señal electroquimioluminiscente por un anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con rutenio.

Ensayo celular

10 Las células se sembraron con 12×10^4 células/pocillo/100 μ l de medio de cultivo [90% de DMEM 4,5 g/l de glucosa y L-glutamina (Gibco 41965), suero de ternero fetal inactivado por calor al 10%, piruvato sódico 1 mM (Gibco 11360-039), penicilina-estreptomina (10.000 UI-10 mg/ml, Gibco 15140-023, dil. 200x), y aminoácidos no esenciales (Gibco 11140-035, dil. 100x)] en una placa de cultivo de 96 pocillos recubierta con colágeno de tipo I (Becton Dickinson 356407). Después de cultivar durante 16-20 horas (las células están al 100% de confluencia) a 37°C con 5% de CO₂, se añade 1 μ l de los compuestos químicos en DMSO al 100% (concentración final de DMSO en las células 1%). Las células se incuban con los compuestos durante 3 horas a 37°C con 5% de CO₂.

15 Después de añadir 90 μ l de tampón de lisis [Hepes 50 mM (Sigma H-0887), NaCl 150 mM, Triton X-100 al 1%, cóctel inhibidor de proteasa (Complete Mini: Roche 11836 153 001, adición extemporánea) cóctel inhibidor de fosfatasa (Sigma P5726 y P0044, adición extemporánea), hidrocloreuro de AEBSF 2 μ M (Calbiochem 101500), NaF 10 mM (Fluka 67414)], la mezcla se incuba durante 1 hora sobre hielo con agitación.

Preparación de las placas de ELISA

20 Placas convencionales de 96 pocillos (MSD L11XA-6) se recubren con un anticuerpo anti-Akt de cabra (Santa Cruz sc1618g, sin gelatina, sin BSA, 2 mg/ml, diluido 30-40 veces en un tampón de HEPES 50 mM a pH 7,2, Triton X-100 al 0,0075%) 2,5 μ l/pocillo durante la noche a temperatura ambiente. Los sitios libres se bloquean con 150 μ l/pocillo de un tampón de Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 0,15 M, Tween 20 al 0,02%, BSA al 3% con agitación a 450 rpm durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de una etapa de lavado con 3x300 μ l de un tampón de Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 0,15 M, Tween 20 al 0,02%.

25 ELISA

30 Se mezclan 15 μ l de lisado de células con 15 μ l de un tampón 50 mM de Tris a pH 7,5, NaCl 0,15 M, Tween 20 al 0,02%, BSA al 1% en una placa ELISA previamente recubierta (véase antes), y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación, seguido de una etapa de lavado con 3x300 μ l de un tampón de Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 0,15 M, Tween 20 al 0,02%. El epítipo pS473 de Akt se detecta en un anticuerpo policlonal de conejo (Cell Signaling, SC9271), diluido 100 veces en Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 0,15 M, Tween 20 al 0,02%, BSA al 1%, 25 μ l/pocillo (incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación a 450 rpm).

35 Después de lavado (véase antes), se lleva a cabo el revelado con un anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con rutenio (MSD R32AB1), diluido 3000 veces en un tampón de Tris 50 mM a pH 7,5, NaCl 0,15 M, Tween 20 al 0,02%, BSA al 1%, 25 μ l/pocillo, seguido de incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación a 450 rpm, y las placas se cubren con aluminio.

Después de la etapa de lavado, las placas se vacían y se añaden 150 μ l de MSD Read Buffer T diluido cuatro veces con agua. Se mide la electroquimioluminiscencia en el MSD Sector Imager 6000.

Modelo 4: Ensayo de la proliferación in vitro de células tumorales U87MG

40 Se incuban células tumorales U87MG con los compuestos químicos durante 72 horas a 37°C con 5% de CO₂. El crecimiento celular se determina con el reactivo de ensayo de proliferación celular CellTiter 96 AQueous One Solution de Promega (nº de catálogo G3581).

45 La siembra se lleva a cabo con 2500 células/pocillo/100 μ l de medio de cultivo [90% de DMEM 4,5 g/l de glucosa y L-glutamina (Gibco 41965), suero de ternero fetal inactivado por calor al 10%, piruvato sódico 1 mM (Gibco 11360-039), penicilina-estreptomina (10.000 UI-10 mg/ml, Gibco 15140-023, dil. 200x), y aminoácidos no esenciales (Gibco 11140-035, dil. 100x)] en una placa de cultivo de 96 pocillos transparente recubierta con colágeno de tipo I (BD Biosciences nº de cat. 356407).

50 Después de adhesión durante la noche, se añade 1 μ l de los compuestos químicos en DMSO al 100% (concentración final de DMSO 1%). Después de 72 horas a 37°C en 5% de CO₂, se añaden 20 μ l por pocillo del reactivo del ensayo de proliferación celular CellTiter 96 AQueous One Solution de Promega (nº de cat. G3581). La mezcla se incuba durante 1 hora 30 minutos a 37 °C en 5% de CO₂, y después se toma una lectura de absorbancia a 490 nm (por ejemplo en el lector Victor de Wallac/Perkin-Elmer). Se toma una lectura a T = 0 (antes de 72 horas de incubación), que corresponde a 100% de inhibición.

Los datos farmacológicos se dan a continuación en la tabla 4:

ES 2 617 880 T3

Ejemplo	mTOR CI50, nM	PI3Ka CI50, nM	U87 Akt-pS473 % de inhibición o CI50, nM	Proliferación de células U87 CI50, nM
1	23	8841	55	197
2	22	547	31	142
3	18	2110	48	242
4	721	>10000	>3000	>10000
5	905	>10000	NE	>10000
6	1070	>10000	NE	7150
7	17	>10000	>3000	>10000
8	44	>10000	537	3810
9	65	>10000	NE	2500
10	344	>10000	611	8770
11	13	2300	61	271
12	17	640	43	121
13	132	6470	13	32
14	41	>10000	458	1420
15	12	5300	76	218
16	19	>10000	269	527
17	2487	>10000	NE	>10000
18	25	7570	29	63
19	32	6219	28	122
20	286	>10000	>1000	7590
21	15	>10000	51	549
22	76	3070	28	68
23	51	79	62	30
24	1072	NE	>1000	>10000
25	130	>10000	124	196
26	112	3860	>1000	3570
27	394	NE	>1000	9150
28	59	>10000	42	508
29	38	>10000	32	165
30	21	>10000	15	46
31	65	>10000	17	35
32	84	>10000	21	115
33	24	9240	42	226
34	43	>10000	70	320
35	37	>10000	75	336
36	55	4400	129	686
37	122	8630	54	869
38	22	3450	23	218
39	26	5870	34	207
40	56	>10000	59	274
41	35	>10000	31	122
42	43	>10000	52	350
43	27	4730	20	82
44	34	>10000	40	220
45	24	4000	32	85
46	26	8880	24	90
47	34	>10000	151	564
48	47	>10000	86	185
49	32	>10000	21	155
50	39	2870	7	40
51	20	1900	14	12
52	18	1710	16	29
53	222	>10000	555	2160
54	32	3000	41	161
55	66	4810	27	54
56	41	3230	26	57
57	239	>10000	>1000	7580
58	28	9470	20	71
59	67	4200	36	42
60	58	NE	17	46
61	993	NE	>1000	4670

ES 2 617 880 T3

Ejemplo	mTOR CI50, nM	PI3Ka CI50, nM	U87 Akt-pS473 % de inhibición o CI50, nM	Proliferación de células U87 CI50, nM
62	667	>10000	>1000	>10000
63	31	>10000	31	190
64	24	>10000	37	270
65	27	22400	27	257
66	16	2950	21	71
67	15	>10000	20	69
68	12	1360	16	82
69	6	472	35	79
70	27	>10000	40	288
71	21	>10000	59	209
72	23	>10000	58	498
73	71	5910	48	119
74	64	>10000	31	126
75	40	5570	8	47
76	28	2360	29	367
77	56	4490	16	53
78	90	6260	28	83
79	53	>10000	41	383
80	72	>10000	48	151
81	124	2100	17	108
82	21	2240	13	29
83	20	1460	16	41
84	23	>10000	255	760
85	24	1950	28	77
86	377	>10000	144	490
87	57	>10000	20	59
88	198	>10000	65% con 1000 nM	1900
89	84	>10000	260	221
90	450	NE	64% con 1000 nM	2900
91	53	4640	47	410
92	40	>10000	12	99
93	72	>10000	65	410
94	112	7320	>10000	NT
95	624	>10000	NE	NT
96	72	1444	107	1469
97	800	2159	NE	>10000
98	26	1138	20	184
99	31	>10000	40	239
100	7285	7440	NE	>10000
101	4045	NoVal	NE	>10000
102	927	3610	NE	9830
103	194	6590	425	3510
104	1494	3750	NE	>10000
105	180	>10000	360	2690
106	442	>10000	767	6560
107	2648	9380	NE	>10000
108	472	>10000	NE	4450
109	7770	2046	NE	NE
110	45	>10000	89	506
111	6349	>10000	NE	NE
112	20	2660	24	154
113	3960	>10000	NE	>10000
114	1220	>10000	NE	>10000
115	147	>10000	NE	5000
116	42	4310	98	282
117	25	7410	812	1699
118	58	5040	32	233
119	104	>10000	1060	>3000
120	351	>10000	1180	2258
121	66	>10000	130	802
122	19	4200	140	340

ES 2 617 880 T3

Ejemplo	mTOR CI50, nM	PI3Ka CI50, nM	U87 Akt-pS473 % de inhibición o CI50, nM	Proliferación de células U87 CI50, nM
123	22	3627	150	221
124	20	>10000	61	115
125	16	>10000	86	260
126	13	2963	68	225
127	16	3646	24	79
128	3475	>10000	NE	>10000
129	1384	>10000	>3000	>10000
130	2120	>10000	>3000	>10000
131	383	>10000	1990	5900
132	245	4320	>3000	>10000
133	33	>10000	92	219
134	3165	>10000	>3000	>10000
135	11	6525	26	112
136	34	>10000	37	239
137	29	>10000	241	1330
138	299	>10000	105	331
139	251	>10000	721	3010
140	45	>10000	507	472
141	34	598	19	94
142	495	>10000	NE	3100
143	19	3180	62	295
144	105	>10000	142	2570
145	2977	>10000	NE	>10000
146	35	>10000	82	441
147	182	>10000	28	297
148	68	>10000	21	490
149	113	>10000	154	854
150	40	5800	73	201
151	116	>10000	82	531
152	348	>10000	257	2680
153	31	>10000	116	346
154	182	>10000	54	97
155	79	>10000	59	142
156	27	1140	92	395
157	27	>10000	67	260
158	64	>10000	1600	1700
159	18	561	21	98
160	41	4900	114	744
161	38	321	9	60
162	147	>10000	110	486
163	55	3870	130	1020
164	85	3800	227	872
165	180	>10000	1530	4200
166	86	2300	278	1270
167	62	3520	158	500
168	18	1385	48	231
169	31	1450	26	299
170	106	824	94	557
171	37	308	41	91
172	20	>10000	98	198
173	12	1602	42	242
174	22	326	36	125
175	585	>10000	NE	3050
176	69	100	314	83
177	84	87	435	57
178	45	>10000	104	252
179	58	>10000	331	1330
180	11	604	65	146
181	74	7650	285	1320
182	26	159	407	2930
183	128	>10000	165	752

ES 2 617 880 T3

Ejemplo	mTOR CI50, nM	PI3Ka CI50, nM	U87 Akt-pS473 % de inhibición o CI50, nM	Proliferación de células U87 CI50, nM
184	12	12978	65	368
185	24	5680	20	73
186	25	3940	60	266
187	37	472	22	67
188	63	2330	45	505
189	62	1890	56	451
190	40	927	69% con 3000 nM	734
191	24	570	26	105
192	29	1310	82% con 3000 nM	1770
193	970	9440	>1000	4660
194	27	1230	62% con 3000 nM	2130
195	61	6800	45	57
196	276	7470	60% con 3000 nM	5050
197	117	>10000	150	523
198	57	>10000	44	318
199	39	174	10	32
200	52	>10000	9	108
201	48	813	230	898
202	19	213	5	73
203	96	9610	111	43
204	61	468	18	74
205	63	3740	13	22
206	145	>10000	87% con 1000 nM	1340
207	18	>10000	19	74
208	81	1240	26	181
209	155	>10000	69	1050
210	41	>10000	174	625
211	87	>10000	270	894
212	141	1540	8	71
213	48	991	20	103
214	2448	>10000	>1000	>10000
215	48	37	33	32
216	125	1830	NE	514
217	59	>10000	80% con 3000 nM	1760
218	58	1060	17	211
219	38	98	28	436
220	348	1860	30	285
221	13	372	11	137
222	123	>10000	213	1680
223	20	2070	4	61
224	1120	>10000	NE	NE
225	36	1360	91	365
226	1280	>10000	NE	NE
227	76	484	7	29
228	70	6600	72	229
229	43	>10000	19	86
230	77	>10000	18	58
231	16	103	12	29
232	32	5630	26	95
233	68	>10000	87	908
234	67	>10000	118	2290
235	89	>7200	10	29
236	112	>7200	20	29
237	39	>7200	80	49
238	678	>10000	>1000	1700
239	1070	NE	38% con 1000 nM	>10000
240	61	>10000	29	75
241	165	>10000	43	59
242	89	>10000	770	2300
243	63	3870	160	610
244	60	>10000	29	77

Ejemplo	mTOR CI50, nM	PI3Ka CI50, nM	U87 Akt-pS473 % de inhibición o CI50, nM	Proliferación de células U87 CI50, nM
245	63	>10000	67	NE
246	82	>10000	240	1600
247	26	7200	8	62
248	68	>10000	29	96
249	365	>10000	27	29
250	36	>10000	38	100
251	64	>10000	80	340
252	68	1360	48	282
253	72	>10000	68	167
254	68	>10000	68	240
255	72	>10000	68	210
256	196	199	42	83
257	142	>10000	46	63
258	53	2940	20	125
259	87	>10000	16	87
260	174	>10000	24	95
261	387	>10000	20	160

Tabla 4: Datos farmacológicos para una serie de ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención (NE significa no ensayado)

5 Por lo tanto, parece que los compuestos de acuerdo con la invención tienen actividad inhibidora selectiva en la quinasa mTOR.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos para inhibir mTOR.

Un objeto de la presente invención también es el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en el tratamiento de enfermedades que requieren la inhibición de la quinasa mTOR.

10 De acuerdo con otro de sus aspectos, un objeto de la presente invención es más en particular el uso de un compuesto como se ha definido antes para preparar un medicamento que es útil para tratar o prevenir:

- cánceres, en especial:

- tumores hematológicos malignos, tales como leucemia, mieloma múltiple, linfomas tales como enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (incluyendo linfoma de células del manto) y síndromes mielodisplásicos,

15 - tumores sólidos y metástasis de los mismos, tales como cáncer de mama y cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas, NSCL; cáncer de pulmón de células pequeñas, SCLC), carcinoma de células escamosas y cáncer de endometrio,

- tumores del sistema nervioso central, tales como gliomas, tumores neuro-disembrioplásicos, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma y teratoma,

20 - cánceres del tracto gastrointestinal, tales como cáncer de estómago, cáncer esofágico, carcinoma hepatocelular (hígado), colangiocarcinomas, carcinomas intestinal y rectal, cáncer de intestino y cánceres de páncreas,

25 - cánceres de piel tales como melanomas (en particular melanoma metastásico), cánceres de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de las glándulas salivales, de la próstata, de los testículos, de los ovarios, del cuello de útero, de la vulva, de la vejiga, de los riñones (incluyendo carcinoma renal de células claras y oncocitoma renal), carcinomas de células escamosas, sarcomas tales como osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiomas, sarcomas de tejidos blandos, sarcomas de Ewing, tumores estromales gastrointestinales (GIST), sarcoma de Kaposi y cánceres pediátricos tales como rhabdomiosarcomas y neuroblastomas,

- enfermedades inflamatorias e inmunitarias, tales como artritis reumatoide,

30 - diabetes,

- obesidad,

- enfermedades obstructivas de las vías respiratorias,

- fibrosis (incluyendo fibrosis de pulmón, riñón e hígado),

- enfermedad de Pompe (glucogenosis de tipo II de Cori),

- enfermedades cardiovasculares, o

5 - enfermedades asociadas con la edad tales como enfermedades neurodegenerativas (que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson), pérdida de oído y enfermedades oculares, que incluyen la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD),

- epilepsia,

- enfermedades pancreáticas.

Por lo tanto, de acuerdo con otro de sus aspectos, un objeto de la invención son medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 Estos medicamentos son útiles en tratamientos terapéuticos, en especial en el tratamiento o prevención de:

- cánceres, en especial:

- tumores hematológicos malignos, tales como leucemia, mieloma múltiple, linfomas tales como enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (incluyendo linfoma de células del manto) y síndromes mielodisplásicos,

15 - tumores sólidos y metástasis de los mismos, tales como cáncer de mama y cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas, NSCL; cáncer de pulmón de células pequeñas, SCLC), carcinoma de células escamosas y cáncer de endometrio,

- tumores del sistema nervioso central, tales como gliomas, tumores neuro-disembrioplásicos, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma y teratoma,

20 - cánceres del tracto gastrointestinal, tales como cáncer de estómago, cáncer esofágico, carcinoma hepatocelular (hígado), colangiocarcinomas, carcinomas intestinal y rectal, cáncer de intestino y cánceres de páncreas,

25 - cánceres de piel tales como melanomas (en particular melanoma metastásico), cánceres de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de las glándulas salivales, de la próstata, de los testículos, de los ovarios, del cuello de útero, de la vulva, de la vejiga, de los riñones (incluyendo carcinoma renal de células claras y oncocitoma renal), carcinomas de células escamosas, sarcomas tales como osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiomas, sarcomas de tejidos blandos, sarcomas de Ewing, tumores estromales gastrointestinales (GIST), sarcoma de Kaposi y cánceres pediátricos tales como rhabdomiomas y neuroblastomas,

- enfermedades inflamatorias e inmunitarias, tales como artritis reumatoide,

- diabetes,

30 - obesidad,

- enfermedades obstructivas de las vías respiratorias,

- fibrosis (incluyendo fibrosis de pulmón, riñón e hígado),

- enfermedad de Pompe (glucogenosis de tipo II de Cori),

- enfermedades cardiovasculares, o

35 - enfermedades relacionadas con la edad tales como enfermedades neurodegenerativas (que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson), pérdida de oído y enfermedades oculares, que incluyen la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD),

- epilepsia,

- enfermedades pancreáticas.

40 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de acuerdo con la invención, Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Dichos excipientes se seleccionan, de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, de los excipientes habituales que son conocidos para los expertos en la técnica.

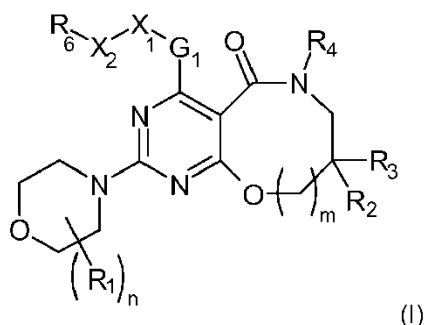
5 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraquel, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, para el hombre y animales, para el tratamiento o prevención de los trastornos o enfermedades anteriores.

10 Las formas de administración unitaria adecuadas incluyen las formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas de gel blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular e intranasal, formas de inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para aplicación tópica, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en cremas, geles, pomadas o lociones. A modo de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de comprimido, puede comprender los siguientes constituyentes:

Compuesto de acuerdo con la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscaramelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato magnésico	3,0 mg

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto que corresponde a la fórmula (I):

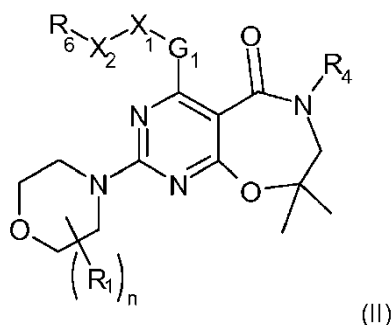


en la que:

- 5 - cada uno de los radicales R_1 representa independientemente un grupo alquilo (C_1-C_6), entendiéndose que dos grupos R_1 que llevan dos átomos de carbono diferentes del anillo de morfolinilo pueden estar unidos entre sí para formar, con el anillo de morfolinilo, una estructura heterocíclica bicíclica,
- R_2 y R_3 representan independientemente:
- H, o
- 10 - un grupo alquilo (C_1-C_6),
- R_4 representa:
- H,
- un grupo alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,
- un grupo alcoxi (C_1-C_6),
- 15 - un grupo $-L_1-R_{10}$, en el que:
- L_1 representa un grupo alquileo (C_1-C_6),
- R_{10} representa un grupo seleccionado de $-COOR_{11}$, $-CO-R_{12}$, $-OR_{13}$, $-CONR_{14}R_{15}$ y un heterociclo de 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con un grupo $-R_{16}$, $-COOR_{17}$, $-CO-R_{18}$, $-OR_{19}$ o $-NR_{20}R_{21}$, o
- 20 - un heterociclo de 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con un grupo $-R_{22}$, $-COOR_{23}$, $-CO-R_{24}$, $-OR_{25}$ o $-CONR_{26}R_{27}$,
- G_1 representa un fenilo divalente o radical heteroarilo de 5 a 6 átomos, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R_5 independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo $-OR_{30}$ y un grupo $-alquilo (C_1-C_6)$ opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
- X_1 representa un grupo $-O-$ o $-NR_{40}-$,
- 25 - X_2 representa un enlace sencillo o un grupo $-CONR_{50}-$, $-CONR_{51}-O-$, $-COO-$, $-CO-$ o $-SO_2-$,
- R_6 representa:
- H,
- un grupo $-L_2-R_7$, en el que:
- L_2 representa un grupo alquileo (C_1-C_6) o cicloalquileo (C_3-C_6),
- 30 - R_7 representa un grupo seleccionado de:
- H,
- OR_{60} ,
- un átomo de halógeno,

- un grupo halogenoalquilo (C₁-C₆),
- un heterociclo de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo alcoxi (C₁-C₆) y un grupo =O, o
- un grupo -G₂-X₃-G₃, en el que:
 - 5 - X₃ representa un enlace sencillo o un grupo -O-, -CO- o -CH₂-,
 - G₂ representa un enlace sencillo o un radical cíclico divalente de 5 a 6 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₈₀,
 - G₃ representa un anillo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₈₁,
 - o -G₂-X₃-G₃ juntos forman un biciclo condensado de 7 a 10 átomos,
- 10 - cada radical R₈₀ y cada radical R₈₁ se selecciona independientemente de:
 - un átomo de halógeno,
 - un grupo -COOR₇₀, -CO-R₇₁, -OR₇₂, -NR₇₃R₇₄, -CONR₇₅R₇₆, -CN o -S(O)_p-R₇₇,
 - un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀₀ y/u opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno,
- 15 - un grupo alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₁₀₁ y/u opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno,
- n representa 0, 1 o 2,
- m representa 0 o 1,
- p representa 0, 1 o 2,
- 20 - R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₃₀, R₄₀, R₅₀, R₅₁, R₆₀, R₇₀, R₇₁, R₇₂, R₇₃, R₇₄, R₇₅, R₇₆ y R₇₇ representan independientemente H o un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un grupo R₉₀ y/u opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno,
- R₉₀ representa un grupo -OR₉₁ o -NR₉₂R₉₃,
- R₉₁, R₉₂ y R₉₃ representan independientemente H o un grupo alquilo (C₁-C₆),
- 25 - R₁₀₀ y R₁₀₁ se seleccionan independientemente de un átomo de halógeno y un hidroxilo en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (II) seleccionado de:

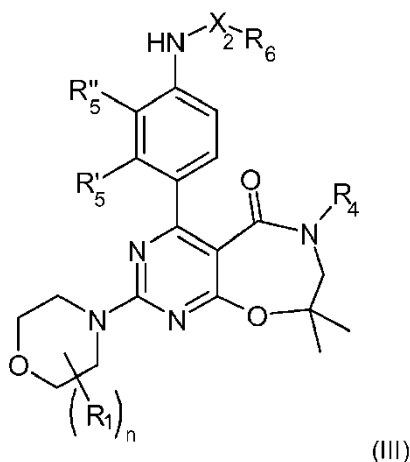


- en la que n, R₁, R₄, G₁, X₁, X₂ y R₆ son como se definen en la reivindicación 1,
- 30 en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R₄ representa:

- H,
- un grupo (C₁-C₆)-alquilo, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,
- un grupo -L₁-R₁₀, en el que:

- L₁ representa un grupo alquileo (C₁-C₆),
 - R₁₀ representa un grupo seleccionado de -COOR₁₁, -OR₁₃, -CONR₁₄R₁₅ y un heterociclo de 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con un grupo -COOR₁₇ o -CO-R₁₈, o
 - un heterociclo de 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido con un grupo -R₂₂,
- 5 - R₁₁, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₇, R₁₈ y R₂₂ son como se definen en la reivindicación 1.
4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicación 1 a 3, en el que G₁ representa un fenilo divalente o radical piridilo opcionalmente sustituido con un grupo R₅ seleccionados de átomos de halógeno.
5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicación 1 a 4, en el que X₁ representa un grupo -NR₄₀-, en el que R₄₀ es como se define en la reivindicación 1.
- 10 6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicación 1 a 5, en el que X₂ representa -CONR₅₀- o -COO-.
7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicación 1 a 6, de la siguiente fórmula (III):



en la que:

- 15 - R₄ representa un grupo alquilo (C₁-C₆),
- R'₅ y R''₅ representan -H o -F, entendiéndose que cuando uno de los radicales R'₅ y R''₅ representa -F, entonces el otro representa -H,
 - X₂ representa -CONR₅₀- o -COO-,
 - R₆ representa:
- 20 - un grupo -L₂-R₇, en el que:
- L₂ representa un grupo alquileo (C₁-C₆) o cicloalquileo (C₃-C₆),
 - R₇ representa un grupo seleccionado de:
 - H, o
 - OR₆₀,
- 25 - un grupo -G₂-X₃-G₃, en el que:
- X₃ representa un enlace sencillo o un grupo -O-,
 - G₂ representa un enlace sencillo o a un radical divalente cíclico de 6 átomos,
 - G₃ representa un anillo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₈₁,
- n, R₁, R₅₀, R₆₀ y R₈₁ son como se definen en la reivindicación 1,
- 30 en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₄ representa un grupo metilo o un grupo etilo.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, seleccionado de los siguientes compuestos:

1	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
2	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
3	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
12	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
13	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
21	1-(4-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
22	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il]urea
29	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
30	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
31	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)urea
32	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)urea
37	1-{4-[6-Etil-2-((S)-3-etilmorfolin-4-il)-8,8-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
38	1-Metil-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
40	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]urea
43	1-Metil-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
45	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-metilurea
46	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-metilurea
49	1-(5-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
50	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-3-ilurea
51	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
52	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
54	1-(5-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
55	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
56	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
58	1-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
59	1-(2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
60	1-(2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil)-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
64	1-(5-Dimetilaminopiridin-2-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
66	1-(2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
67	1-(2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea

68	1-Piridin-4-il-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
69	1-Piridin-4-il-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
70	1-(4-Metoxipiridin-2-il)-3-{4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
71	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
73	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
74	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((S)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
75	1-[4-((1S,5R)-6-Etil-8,8-dimetil-2-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il)fenil]-3-(3-fluoropiridin-4-il)urea
76	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(3-fluoropiridin-4-il)urea
77	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil]urea
78	1-(2-Dimetilaminopiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
79	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea
80	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)piridin-4-il]urea
81	Éster de metilo del ácido 4-[5-(3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}ureido)piridin-2-il]piperazina-1-carboxílico
82	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea
83	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-4-ilurea
87	1-{2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-((R)-3-metilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
98	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
99	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}urea
110	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
112	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-3-ilurea
116	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
124	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
133	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
135	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-isoxazol-3-ilurea
141	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
150	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
159	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-isoxazol-3-ilurea
161	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
168	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-metilpiridin-2-il)urea
171	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
174	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
184	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(4-metoxipiridin-2-il)urea

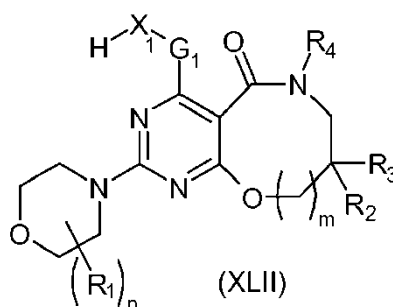
185	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
186	Éster de 2-hidroxi-etilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}carbámico
187	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)urea
195	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]urea
199	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(2-metilpiridin-4-il)urea
200	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)urea
202	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(2-fluorofenil)urea
205	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]urea
207	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-metilurea
218	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]urea
221	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-piridin-2-ilurea
223	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-3-ilurea
227	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(4-morfolin-4-ilfenil)urea
229	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metilpiridin-3-il)urea
231	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-piridin-4-ilurea
235	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[4-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)fenil]urea
236	Éster de metilo del ácido 4-[4-(3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}ureido)fenil]piperazina-1-carboxílico
237	1-{4-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)fenil}-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
240	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea
241	1-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
243	Éster de 2-hidroxi-etilo del ácido {4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-3-fluorofenil}carbámico
244	1-(2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil)-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea
245	1-(2-Fluoro-4-[6,8,8-trimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil)-3-[6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)piridin-3-il]urea
247	1-(6-Cianopiridin-3-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
248	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-etilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
249	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-((S)-3-etilmorfolin-4-il)piridin-3-il]urea
250	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)urea
251	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]fenil}-3-[5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-2-il]urea
252	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[(1S,4S)-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)piridin-3-il]urea
253	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[(1S,4S)-6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)piridin-3-il]urea
254	1-Ciclopropil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
255	1-Etil-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea

256	1-[6-(3,3-Dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
257	1-[6-(3,3-Dimetilmorfolin-4-il)piridin-3-il]-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea
258	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-((S)-3-metilmorfolin-4-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea
259	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-3-il]urea
260	1-{4-[6-Etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}-3-[2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piridin-4-il]urea
261	1-(4,4-Difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-il)-3-{4-[6-etil-8,8-dimetil-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-9-oxa-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-il]-2-fluorofenil}urea

en forma de la base o de una sal de adición de ácido.

10. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la etapa m) siguiente:

- 5 m) injertar un grupo $-X_2-R_6$ en a compuesto de la siguiente fórmula (XLII):

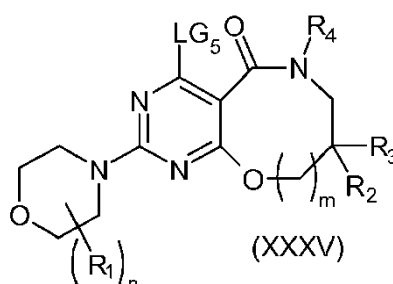


en la que R_1 , n , m , R_2 , R_3 , R_4 , G_1 y X_1 son como se definen en la reivindicación 1,

para obtener el compuesto de fórmula (I).

- 10 11. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que X_1 representa $-NR_{40}-$ y X_2 representa $-CONR_{50}-$, que comprende la siguiente etapa:

n) reacción de Suzuki del compuesto de fórmula (XXXV):

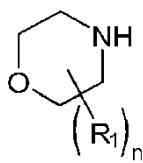


- 15 en la que n , R_1 , m , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen en la reivindicación 1 y LG_5 es un grupo lábil, con un compuesto de fórmula $R_6R_{50}N-(C=O)-NR_{40}-G_1-R_{300}$, en la que G_1 , R_6 , R_{50} y R_{40} son como se definen en la reivindicación 1 y R_{300} es un radical ácido o éster borónico,

para obtener el compuesto de fórmula (I) en la que X_1 representa $-NR_{40}-$ y X_2 representa $-CONR_{50}-$.

12. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la siguiente etapa q):

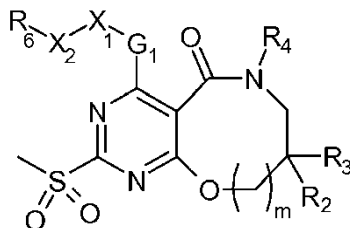
q) ataque nucleófilo de un compuesto de la siguiente fórmula (CI):



(CI)

en la que n y R_1 son como se definen en la reivindicación 1,

en un compuesto de la siguiente fórmula (LII):



(LII)

5 en la que m , R_2 , R_3 , R_4 , G_1 , X_1 , X_2 y R_6 son como se definen en la reivindicación 1,
para obtener el compuesto de fórmula (I).

13. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

10 14. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para usar en el tratamiento o prevención de una patología que requiere la inhibición de la quinasa mTOR.

15 16. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 15, para usar en el tratamiento o prevención del cáncer, enfermedades inflamatorias e inmunitarias, diabetes, obesidad, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, fibrosis, enfermedad de Pompe, enfermedades cardiovasculares, enfermedades asociadas con la edad, epilepsia o enfermedades parasitarias.